

T.C
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ
HASTALARDA ENGRAFMAN SÜRESİ VE HASTALIKSIZ SAĞ KALIM
SÜRESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR.AHMET ALTINIŞIK

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2022

T.C
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ
HASTALARDA ENGRAFMAN SÜRESİ VE HASTALIKSIZ SAĞ KALIM
SÜRESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR.AHMET ALTINIŞIK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF.DR. ÖZCAN ÇENELİ

KONYA, 2022

TEŞEKKÜR

Tez konunun belirlenmesi, verilerin toplanması, işlenmesi ve tezimin yazılması aşamalarında karşılaştığım süreçte bilgi, tecrübe ve deneyimleri ile başta tez danışmanım Prof. Dr. Özcan ÇENELİ olmak üzere, Dr. Öğr. Üyesi Atakan TEKİNALP'e, Uzm. Dr. Taha Ulutan KARS'a, Uzm. Dr. Hatice Zeynep Dikici'ye ve diğer hematoloji hocalarım ve yan dal uzmanlarıma;

İç hastalıkları asistanlık eğitimim boyunca eğitimime, becerilerime katkıda bulunan, hayatıma dokunan, farklı yönleri ve farklılıkları görmemi sağlayan başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK olmak üzere tüm değerli hocalarıma;

Tezimin çeşitli aşamalarında beraber çalışma imkânı bulduğum ve zevkle beraber çalıştığım Kök Hücre Nakli Ünitesi hemşire, sekreter, personel ve temizlik çalışanlarına ve Aferez ünitesi çalışanlarına;

Beraber çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan arkadaşlarım, yan dal uzmanlarım, kliniklerimizin hemşire, personel ve diğer çalışanlarına;

Çok değerli annem, babam ve kardeşlerime;

Asistanlık eğitimim ve tez hazırlık sürecinde desteğini, sevgisini, fedakârlığını esirgemeyen, hep yanımda olan biricik eşim Feride Gül ALTINIŞIK ve oğullarım Mehmet ALTINIŞIK ve Ömer ALTINIŞIK'a saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ahmet ALTINIŞIK

ÖZET

Otolog Kök Hücre Nakli Yapılan Hematolojik Maligniteli Hastalarda Engrafman Süresi ve Hastalısız Sağ Kalım Süresinin Değerlendirilmesi

Dr. Ahmet Altınışık, Uzmanlık Tezi, Konya, 2022

Amaç: Çalışmamızda otolog kök hücre nakli (OKHN) yapılmış olan hematolojik maligniteli hastaların engrafman sürelerini ve hastalısız sağ kalım sürelerini (HSS) değerlendirmeyi ve kliniğimizin sonuçlarını literatür ile karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntem: Aralık 2011-Aralık 2020 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalında yapılan toplam 113 otolog kök hücre nakli retrospektif olarak hasta kayıt arşiv dosyaları ve hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden incelendi. Verilerin analizinde IBM SPSS (v 20.0) kullanıldı.

Bulgular: 84 (%74,3) Multiple myelom (MM), 19 (%16,8) non hodgkin lenfoma (NHL), 8 (%7,1) hodgkin lenfoma (HL), 1(%0,9) akut miyeloid lösemi (AML) ve 1(%0,9) T-lenfoblastik lenfoma (T-LBL) hastamız vardı. Hastaların %45,1 kadın, %54,9 erkek idi. Ortanca nötrofil engrafman günü 11 (9-14), trombosit engrafman günü 12 (8-28) olarak bulundu. Ortanca takip süresi 41 ay idi. MM'de 3 senelik genel ve hastalısız sağ kalım sırasıyla %75 ve %53 olarak, lenfomada 3 senelik genel ve hastalısız sağ kalım sırasıyla %68 ve %64 olarak saptandı.

Sonuç: Ek hastalığa sahip olanların olmayanlara göre nötrofil engrafmanı sürelerinin anlamlı olarak daha uzun olduğu, MM'de immünglobulin G alt tipinin diğer tipler toplamına göre anlamlı olarak daha iyi nötrofil engrafman süresine sahip olduğu saptandı. MM'de 65 yaş ve altında olanların, 65 yaş üzerinde olan hastalara göre genel sağ kalımlarının anlamlı olarak daha iyi olduğu bulundu. Lenfomada erken evre hastalığın ileri evre hastalığa göre anlamlı olarak daha iyi sağ kalım sonuçları olduğu saptandı.

Anahtar kelimeler: Otolog Kök Hücre Nakli, Multiple Myelom, Lenfoma, Engrafman, Sağ Kalım Süresi

ABSTRACT

Evaluation of Engraftment Time and Disease-Free Survival Time in Patients with Hematologic Malignancies Receiving Autologous Stem Cell Transplantation

Dr. Ahmet Altınışik, Speciality Thesis, Konya, 2022

Objective: In our study, we aimed to evaluate the engraftment time and disease-free survival of patients with hematological malignancies who underwent autologous stem cell transplantation and to compare the results of our clinic with the literature.

Method: A total of 113 autologous stem cell transplants performed in the Department of Hematology at Necmettin Erbakan University between December 2011 and December 2020 were retrospectively analyzed through patient record archive files and hospital information management system. IBM SPSS (v 20.0) was used to analyze the data.

Results: There were 84 (74.3%) Multiple myeloma (MM), 19 (16.8%) non hodgkin lymphoma, 8 (7.1%) hodgkin lymphoma, 1 (0.9%) acute myeloid leukemia and 1 (0.9%) T-lymphoblastic lymphoma patient. 45.1% of the patients were female and 54.9% were male. The median neutrophil engraftment day was 11 (9-14) and platelet engraftment day was 12 (8-28). The median follow-up was 41 months. The 3-year overall and disease-free survival in MM was 75% and 53%, respectively. The 3-year overall and disease-free survival in lymphoma was 68% and 64%, respectively.

Conclusions: It was determined that the duration of neutrophil engraftment was significantly longer in those with comorbidity, and the immunoglobulin G subtype in MM had a significantly better neutrophil engraftment time than the sum of other types. It was found that those aged 65 years and younger with MM had a significantly better overall survival than those over 65 years of age. It was found that early-stage disease in lymphoma had significantly better survival outcomes than advanced-stage disease.

Keywords: Autologous Stem Cell Transplantation, Multiple Myeloma, Lymphoma, Engraftment, Survival Time

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLOLAR.....	ix
ŞEKİLLER.....	x
KISALTMALAR.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. MULTİPL MİYELOM.....	3
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	3
2.1.3. Klinik Bulgular ve Laboratuvar Özellikleri.....	4
2.1.4. Tanı ve Evreleme.....	5
2.1.5. Tedavi.....	9
2.1.6. Multiple Myelomda Hematopoietik Kök Hücre Nakli.....	11
2.1.6.1 Otolog Hematopoietik Kök Hücre Nakli.....	11
2.1.6.2 Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Nakli.....	11
2.1.7. Relaps MM Hastalarında Tedavi.....	11
2.2. LENFOMA.....	12
2.2.1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri.....	12
2.2.2. Klinik Özellikler.....	13
2.2.3. Tanı.....	13
2.2.4. Hodgkin Lenfoma.....	14
2.2.4.1. Klasik HL.....	14
2.2.4.2. Nodüler Lenfosit Predominant HL.....	15
2.2.4.3. Evreleme.....	15
2.2.4.4. Tedavi.....	17
2.2.4.4.1. Klasik HL'de tedavi.....	17
2.2.4.4.2. Nodüler Lenfosit Predominant HL Tedavisi.....	18
2.2.4.4.3. Dirençli veya Tekrarlayan Hastalık.....	19
2.2.5. Non Hodgkin Lenfoma.....	19
2.2.5.1. Non Hodgkin Lenfomada Tedavi.....	21
2.2.5.1.1. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma.....	21
2.2.5.1.2. Foliküler Lenfoma Tedavisi.....	22
2.2.5.1.3. Mantle Hücreli Lenfoma Tedavisi.....	23

2.2.5.1.4. Marjinal Zon Lenfoma Tedavisi	24
2.2.5.1.5. T Hücreli Lenfoma Tedavisi	24
2.3. OTOLOG HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ	25
2.3.1. Mobilizasyon ve Hücre Toplama	26
2.3.2. Hazırlık Rejimi ve Kök Hücre İnfüzyonu.....	26
2.3.3. Engrafman	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. İstatistiksel Analiz.....	28
4. BULGULAR	29
4.1. Genel Bulgular ve Engrafmana Yönelik Analizler	29
4.2. Sağ Kalın Analizleri.....	42
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇ	64
7. KAYNAKLAR.....	66

TABLÖLAR

Tablo 1 MM hastalarının başvuru anında semptom ve bulguları	4
Tablo 2 MM tanı kriterleri	6
Tablo 3 ISS ve R-ISS Kriterleri	7
Tablo 4 Multiple Myelomda Hastaya ve Hastalığa Bağlı Riskler	8
Tablo 5 MM Sitogenetik Anomaliler.....	8
Tablo 6 Hodgkin Lenfomada Lugano Evrelemesi.....	15
Tablo 7 Evre I-II Hodgkin lenfomada farklı grupların olumsuzluk faktörleri.....	16
Tablo 8 İleri Evre Hastalarda Uluslararası Prognostik Skorlama.....	17
Tablo 9 PET-BT Deauville Kriterleri	18
Tablo 10 Gözden geçirilmiş Ann Arbor evreleme sistemi (Lugano sınıflaması).....	20
Tablo 11 Lugano gastrointestinal evreleme sistemi	20
Tablo 12 Uluslararası Prognostik İndeks (IPI)	21
Tablo 13 Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks (FLIPI)	21
Tablo 14 Modifiye GELF ve BNLI kriterleri	22
Tablo 15 Hastaların genel özellikleri.....	29
Tablo 16 Hastaların tanılara göre yaş özellikleri	30
Tablo 17 Ek hastalık bilgileri.....	31
Tablo 18 MM hastalarının nakil öncesi KT detayları.....	32
Tablo 19 HL hastalarının KT detayları.....	32
Tablo 20 NHL hastalarının KT detayları	33
Tablo 21 MM hastalarının özellikleri	34
Tablo 22 NHL ve HL hastalarının özellikleri	35
Tablo 23 Mobilizasyon tipi verileri	36
Tablo 24 Verilen CD34+ hücre ve hücre canlılığının tanılara göre değerleri	37
Tablo 25 Hastaların engrafman ve taburculuk bilgileri	38
Tablo 26 Çeşitli grupların nötrofil engrafman günü açısından karşılaştırılması	40
Tablo 27 Çeşitli grupların trombosit engrafman günü açısından karşılaştırılması.....	41
Tablo 28 Engrafman sürelerinin diğer parametrelerle korelasyonu	42
Tablo 29 MM'de bazı parametrelerin GSS ve HSS açısından karşılaştırılması.....	45
Tablo 30 Lenfomada bazı parametrelerin GSS ve HSS açısından karşılaştırılması.....	50

ŞEKİLLER

Şekil 1 OKHN uygun (A) ve uygun olmayan (B) yeni tanı MM hastalarında tedavi yaklaşımı.....	10
Şekil 2 Nakil öncesi RT Öyküsü	31
Şekil 3 KT+G-CSF mobilizasyon yönteminde kullanılan kemoterapi rejimleri.....	37
Şekil 4 MM OKHN sonrası Genel Sağ Kalım	42
Şekil 5 MM OKHN sonrası hastaliksız sağ kalım	43
Şekil 6 MM Nüks durumunun genel sağ kalım ile ilişkisi	43
Şekil 7 MM hastalarında $65 \leq$ ve >65 yaş arası genel sağ kalım karşılaştırması.....	44
Şekil 8 MM hastalarında $65 \leq$ ve >65 yaş arası hastaliksız sağ kalım karşılaştırması	44
Şekil 9 Lenfoma hastalarında hastaliksız sağ kalım.....	46
Şekil 10 NHL ve HL OKHN sonrası hastaliksız sağ kalım	46
Şekil 11 Lenfoma OKHN sonrası genel sağ kalım	47
Şekil 12 NHL ve HL OKHN sonrası genel sağ kalım	48
Şekil 13 Lenfoma hastalarında OKHN sonrası nüks ve genel sağ kalım ilişkisi	48
Şekil 14 Lenfoma erken ve ileri evre genel sağ kalım karşılaştırması	49
Şekil 15 Lenfoma erken ve ileri evre hastalarda hastaliksız sağ kalım karşılaştırması	49

KISALTMALAR

ABHL-ALK	Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma -Anaplastik Lenfoma Kinaz
ABVD	Adriamisin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin İçeren Kemoterapi Rejimi
AİTHL	Anjiyoimmünoblastik T-Hücreli Lenfoma
AML	Akut Miyeloid Lösemi
AVD	Adriamisin, Vinblastin, Dakarbazin İçeren Kemoterapi Rejimi
BEACOPP	Bleomisin, Etoposid, Adriamisin, Siklofosfamid, Onkovin, Prokarbazin, Prednizon İçeren Kemoterapi Rejimi
BEAM	Karmustin, Etoposid, Sitarabin, Melfelan İçeren Kemoterapi Rejimi
BNLI	İngiliz, Ulusal Lenfoma Araştırması, British National Lymphoma Investigation
CHOEP	Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin, Etoposid, Prednizon İçeren Kemoterapi Rejimi
CHOP	Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin Prednizon İçeren Kemoterapi Rejimi
DA-EPOCH	Doz Ayarlı Etoposid, Prednizon, Vinkristin, Siklofosfamid, Doksorubisin İçeren Kemoterapi Rejimi
DBBHL	Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
DHAP	Deksametazon, Yüksek Doz Sitozin Arabinozid, Sisplatin İçeren Kemoterapi Rejimi
DRd	Daratumumab, Lenalidomid, Deksametezon İçeren Kemoterapi Rejimi
EBV	Epstein-Barr Virüs
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory
GSS	Genel Sağ Kalım Süresi
HL	Hodgkin Lenfoma
HSS	Hastaliksız Sağ Kalım Süresi
ICE	İfosfamid, Karboplatin, Etoposid İçeren Kemoterapi Rejimi
IGEV	İfosfamid, Gemsitabini Vinorelbin İçeren Kemoterapi Rejimi

IMWG	Uluslararası Myelom Çalışma Grubu, International Myeloma Working Group
IPI	Uluslararası Prognostik İndeks
ISS	Uluslararası Skorlama Sistemi
G-CSF	Granülosit-Koloni Stimüle Edici Faktör
GDP	Gemcitabin, Deksametazon, Sisplatin İçeren Kemoterapi Rejimi
GELF	Foliküler Lenfoma Çalışma Grubu, The Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires
GM-CSF	Granülosit Monosit-Koloni Stimüle Edici Faktör
HKH	Hematopoietik Kök Hücre
HP	Helikobakter Piloni
İg	İmmünglobulin
KT	Kemoterapi
LZHL	Lenfosit Zengin Hodgkin Lenfoma
LFHL	Lenfosit Fakir Hodgkin Lenfoma
MALT	Mucosa Associated Lenfoid Tissue, Mukoza İlişkili Lenfoid Doku
MGUS	Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance
MM	Multiple Myelom
MR	Manyetik Rezonans
MSHL	Miks Selüler Hodgkin Lenfoma
MZL	Marjinal Zon Lenfoma
NHL	Non Hodgkin Lenfoma
NLPHL	Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma
NSHL	Nodüler Sklerozan Hodgkin Lenfoma
OKHN	Otolog Kök Hücre Nakli
PET-BT	Pozitron Emisyon Tomografisi ve Bilgisayarlı Tomografi
PTHL-NOS	Periferik T-Hücreli Lenfoma- Başka Türü Sınıflandırılmayan
R-ISS	Revize Uluslararası Skorlama Sistemi

R	Ritüksimab
R-CHOP	Ritüksimab, Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin Ve Prednizon İçeren Kemoterapi Rejimi
R-CVP	Ritüksimab, Siklofosfamid, Vinkristin, Prednizon İçeren Kemoterapi Rejimi
R-DHAP	Ritüksimab, Deksametazon, Yüksek Doz Sisplatin, Sitarabin İçeren Kemoterapi Rejimi
R-HyperCVAD	Ritüksimab-Siklofosfamid, Vinkristin, Doksorubisin, Deksametazon İçeren Kemoterapi Rejimi
R-maxiCHOP	Ritüksimab-Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin, Prednisolon İçeren Kemoterapi Rejimi
RT	Radyoterapi
T-LBL	T- Lenfoblastik Lenfoma
TART	Tutulu Alan Radyoterapi
VCd	Bortezomib-Siklofosfamid-Deksametazon İçeren Kemoterapi Rejimi
VKI	Vücut Kitle İndeksi
VRd	Bortezomib, Lenalidomid, Deksametazon İçeren Kemoterapi Rejimi
VTd	Bortezomib-Talidomid-Deksametazon İçeren Kemoterapi Rejimi
YDKT	Yüksek Doz Kemoterapi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Otolog hematopoietik kök hücre nakli (OKHN), hastaların daha önce toplanan kendi hematopoietik kök hücrelerinin kemik iliğini yeniden inşa etmek için, myeloablatif yoğun kemoterapi (KT) ve/veya radyoterapi (RT) sonrası tekrar kendisine infüze edilmesi işlemidir. OKHN yapılan hematolojik maligniteler arasında Multiple Myelom (MM) hastaları ilk sırada gelmekte bunu sırasıyla Non-Hodgkin Lenfoma (NHL), Hodgkin Lenfoma (HL) ve Akut Miyeloid Lösemi (AML) hastaları takip etmektedir (1).

MM; kemik iliğindeki plazma hücrelerinin monoklonal çoğalmasından kaynaklanan hematolojik bir malignitedir. Yeni kullanıma giren ilaçlara rağmen OKHN, yeni tanı almış nakle uygun hastalarda standart tedavi yöntemi olarak yerini korumaktadır. Genellikle 65 yaş altı hastalara uygulanmakla birlikte performans durumu iyi 65 yaş üstü hastalara da uygulanabilmektedir.

Lenfoid neoplazmlar; olgunlaşmasının farklı aşamalarındaki B, T ve doğal öldürücü (NK) lenfosit hücrelerinin proliferasyonundan kaynaklanan heterojen bir malignite grubudur. Diffüz büyük B hücreli lenfoma, foliküler lenfoma, marjinal zon lenfoma ve hodgkin lenfomalarda sonuç alınan bir tedavi sonrasında hastalığın tekrar ortaya çıktığı relaps durumu veya hastalığın tedaviye cevap vermediği refrakter hastalık durumlarında; T hücreli lenfoma, mantle hücreli lenfoma ve iyi riske sahip AML'de kemoterapi ve/veya radyoterapi sonrası ilk yanıtta sonra konsolidasyon tedavisi olarak OKHN'nin uygun tedavi yöntemi olduğu düşünülmektedir. T lenfoblastik lenfoma (T-LBL) tedavisindeki yeri tartışılmakla birlikte yüksek riskli hastalarda ilk tam remisyon sonrası konsolidasyon tedavisinde kullanılabileceği belirtilmektedir.

OKHN işlemi mobilizasyon ve hücre toplama, yüksek doz kemoterapi (YDKT) ve/veya RT ile hazırlık, kök hücre infüzyonu, engrafman, taburculuk ve sonrası izlem basamaklarını içerir. Engrafman, hazırlık rejimi sonrası ortaya çıkan aplazinin verilen kök hücrelerin kemik iliğine yerleşip çoğalmaya başlaması ile ortadan kalkması durumudur. Nötrofil ve trombosit engrafman süresi, verilen CD34+ kök hücre miktarı başta olmak üzere çeşitli faktörlerden etkilenmektedir.

Çalışmamızda, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kök Hücre Nakli Ünitesi'nde Aralık 2011-Aralık 2020 tarihleri arasında OKHN yapılan 113 hasta geriye dönük olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, tanıları, tanı yaşları, evreleri, ek hastalıkları, RT öyküleri, mobilizasyon yöntemleri, verilen CD34+ kök hücre

sayıları, n6trofil-trombosit engrafman s6releri ve hastaneden taburculuk s6releri, hastaliksız sağ kalım, genel sağ kalım verileri incelenip, elde edilen sonuçlar ile literat6r verileri arasındaki benzerlik ve farklılıkların ortaya konması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MULTİPL MİYELOM

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

MM; kemik iliğindeki plazma hücrelerinin monoklonal çoğalmasına, antikor üretimi ve son organ hasarı bulgularının eşlik ettiği hematolojik kötü huylu bir kanserdir. Bu çoğalma ve antikor üretimi sitopeniye, zayıf ve kırılğan kemiklere ve böbrek hasarına sebep olabilir. Anormal çoğalan plazma hücreleri çoğunlukla tek tip bir immünglobulin (İg) ya da immünglobulin parçası üretir. Üretilen bu protein M proteini olarak isimlendirilir.

MM, tüm kanserlerin yaklaşık %1-2'sini, hematolojik kanserlerin de yaklaşık %17'sini oluşturur(2). Hematolojik maligniteler arasında ikinci sıklıkta görülmektedir (3). Yıllık insidansı yaklaşık 100.000'de 7'dir. Küresel Kanser Gözlem Verisi(GLOBOCAN) veritabanı 2020 verilerine göre dünya geneli 2020 yılında yaklaşık 180.000 yeni MM tanısı konulmuş ve 117.000 ölüm MM'ye bağlı gerçekleşmiştir (4). Türkiye özelinde bu sayı yılda 2.680 yeni vaka ve 1970 ölüm olarak raporlanmıştır. Hastalığın ortanca tanı yaşı 65-74 olup, 50 yaş altı görülme sıklığı %10, 40 yaşın altında görülme sıklığı ise %2'dir(5). Erkeklerde kadınlara göre yaklaşık 1.5 kat daha fazla görülmektedir(4). Tüm ırk ve yerleşkelerde görülmekle birlikte, afrika kökenli amerikalılar ve siyahı ırkta beyaz ırka göre iki üç kat daha sık görülebilmektedir(5).

2.1.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Bir çok hematolojik hastalıkta olduğu gibi MM'de de henüz hastalığın etiyojisi tam aydınlatılamamıştır. Artan yaş ile görülme sıklığının artması, erkeklerde ve siyahı ırkda daha sık görülmesi bilinen risk faktörlerindedir. Vücut kitle indeksindeki (VKİ) artışla beraber MM görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir(6). Ailesel kalıtım açısından; birinci derece yakını MM olan kişilerde MM gelişme riski yaklaşık 3,7 kat daha fazladır(7). Çeşitli çalışmalarda sigara, benzen ve pestisite maruziyetinin MM görülme sıklığını arttırdığı gösterilmiş olsa da, arasında bağ olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur(8-10). Bir başka çalışmada portakal gazı ile MM gelişimi arasında ilişki bulunmuş, sebebi bilinmeyen monoklonal gamopati (monoclonal gammopathy of undetermined significance – MGUS) tanılı kişilerde portakal gazı maruziyeti ile MM gelişme sıklığının arttığı bildirilmiştir (11).

2.1.3. Klinik Bulgular ve Laboratuvar Özellikleri

MM klinik prezentasyonu genellikle subakut seyirlidir. Hastalar kemik ve diğer organların plazma hücreleri ile infiltre olması ile çeşitli semptom ve bulgularla ve/veya immünglobulin birikimine bağlı böbrek hasarı ile başvuruda bulunabilir. Sayısal olarak fazla olmasa da spinal kord basısı, hiperviskosite, akut böbrek hasarı gibi dikkat ve hızlı müdahale gerektiren klinik durumlar ile de başvurabilirler. Tablo 1’de MM hastalarının başvuru anında klinik ve laboratuvar özellikleri sıklığı gösterilmiştir (12).

Tablo 1: MM hastalarının başvuru anında semptom ve bulguları

Semptomlar	%	Bulgular	%
Spontan kemik ağrısı	66	Serum veya idrarda M proteini	97
Yorgunluk	32	Röntgende litik lezyonlar, osteoporoz veya kırık	79
Kilo kaybı	12	Hemoglobin <12	73
Enfeksiyon ve kanama	<15	Kreatinin >2 mg/dL	19
Parastezi	5	Kalsiyum >11 mg/dL	13
Tümör ateşi	<1	Viskozite >4cp	<7

Fizik muayenede genellikle solgunluk ve yorgunluk olarak karşımıza çıkan aneminin büyük çoğunluğu normokom normositer olup tanı anındaki sıklığı %73, hastalığın seyri sırasında görülme sıklığı %97’dir (5).

MM ile ilişkili kemik ağrısı genellikle ekstremitelerden ziyade sırt, omuz, boyun, kalça ve pelvis gibi santral kemikleri etkiler ve hareketle şiddeti artar. Ağrılarının şiddeti genellikle hafif orta düzeyde olurken, %10’luk kısmı çok şiddetlidir. Osteolitik kemik hastalığı, kemik ağrısı ve patolojik kırıklarla sonuçlanabilen MM’un önemli bir bileşenidir.

Tanı anında hastaların yarısında serum kreatinin seviyeleri yükselmiştir. Yaklaşık %20’lik hasta popülasyonunda bu kreatinin yüksekliği 2 mg/dL’yi geçer. Bazen böbrek yetmezliği MM’un ilk ortaya çıkan bulgusu olabilir. Böbrek hasarının en sık iki nedeni hiperkalsemi ve hafif zincir nefropatisidir.

Hiperkalsemi, MM'nin kemiklerde osteoklastik aktiviteyi artırmasına bağlı olarak gelişen kemik demineralizasyonu ve kemik tutulumuna bağlı kemik rezorbsiyonu sonucu oluşur. M protein serumda bulunan kalsiyumu bağlayabileceği; hiperkalsemi semptomları bulunan fakat serum kalsiyum değeri normal olan hastalarda unutulmamalıdır (13). Serum kalsiyumu yüksek fakat hiperkalsemi semptomları olmayan hastada ise iyonize kalsiyum değeri ölçülmelidir.

Nörolojik bulgular nadir görülmesine rağmen; spinal kord basısı veya hipervizkosite açısından hızlıca ve dikkatle değerlendirilmelidir. MM'nin en sık görülen nörolojik komplikasyonu sıklıkla torakal veya lumbosakral bölgede görülen radikülopatidir. Vertebral kemiklerdeki kompresyon kırığının veya paravertebral plazmositomun sinire basısı sonucu ortaya çıkar.

MM'li hastalar enfeksiyon açısından artmış risk taşırlar. Bunun birincil ve en önemli sebebi bozulmuş lenfosit fonksiyonu, baskılanmış normal plazma hücre fonksiyonu ve hipogamaglobulinemi sonucu oluşan immün sistem zayıflamasıdır. Bu hastalarda ortaya çıkan hücrel ve humoral immün yetmezlik özellikle fırsatçı enfeksiyonlar açısından kolaylaştırıcı ortam oluşturmaktadır (14).

2.1.4. Tanı ve Evreleme

MM birden çok organı etkileyebilen bir hastalık olduğu için farklı polikliniklerde şüphe duyulup ileri araştırma ile tanı alabilmektedir. Özellikle aşağıda sıralanmış durumların bir veya bir kaçının görüldüğü durumlarda hatırlanması ve ileri araştırma yapılması gerekmektedir. Tanının gecikmesi hastalısız sağ kalım üzerine önemli etki yapmaktadır (15).

- Direk grafi veya diğer görüntüleme yöntemleri ile tespit edilen litik lezyonların eşlik ettiği kemik ağrıları
- Total serum protein miktarındaki artış
- İdrar veya serumda monoklonal M protein varlığı
- Hiperkalsemi
- Açıklanamayan kilo kaybı gibi maligniteyi düşündüren durumların varlığı
- Akut böbrek yetmezliği
- Primer amiloidozla eşzamanlı görülen nefrotik sendrom

MM olgularının hemen hemen tamamında tanı öncesi MGUS olarak adlandırılan premalign bir dönem bulunmaktadır. 50 yaş üstünde MGUS sıklığı yaklaşık %3 olarak bildirilmiştir (16). MGUS ilerleyen dönemde Smoldering (sessiz,asemptomatik) Multiple Miyeloma (SMM) dönüşebilir ve sonrasında da MM'ye ilerleyebilir. MGUS'un MM'ye ilerleme riski bir yılda yaklaşık %1'dir (17).

MM tanı kriterleri 2014 yılında Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG) tarafından revize edilmiştir. Revizyon ile daha önce tedavi edilmesi gereken MM tanımlayan CRAB (Hiperkalsemi, Böbrek yetmezliği, Anemi, Kemik Hastalığı) bulgularına SLiM olarak kısaltılan yeni bulgular eklenmiştir. Bu yeni bulgular; kemik iliğinde %60 üzerinde klonal plazma hücre varlığı, serbest hafif zincir oranının 100'ün üzerinde olması ve MR ile tüm vücut görüntülemeye birden fazla 5 mm ve daha büyük odaksal lezyon varlığıdır. MM tanısı koyduran bu bulgulara myelom tanımlayıcı bulgular (Myeloma defining events-MDE) denilmektedir. Multiple Myelom tanı kriterleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: MM tanı kriterleri (18)

MULTİPLE MYELOM	
Kemik İliği Klonal Plazma Hücre Oranı \geq %10 veya biyopsi ile kanıtlanmış ekstramedüller plazmasitom ve Myelom Tanımlayıcı Olay Varlığı: <ul style="list-style-type: none"> • En az bir veya daha fazla CRAB belirti veya bulgusunun olması veya • En az bir veya daha fazla SLiM kriterinin bulunması 	
C	Artmış Serum Kalsiyum Düzeyi: Serum kalsiyumunun laboratuvar üst limitinin en az 1 mg/dL üzerinde olması veya serum kalsiyumunun 11 mg/dL'nin üzerinde olması
R	Böbrek Yetmezliği: Kreatinin Klirensinin 40 mL/dk'nin altında olması veya Serum Kreatininin 2 mg/dL'nin üzerinde olması
A	Anemi: Hemoglobin düzeyinin normalin alt limitinin en az 2 g/dL altında olması veya Hemoglobin düzeyinin 10 g/dL'nin altında olması
B	Kemik Lezyonları: Tüm vücut BT veya PET-BT'de bir veya daha fazla osteolitik lezyonun olması (Tüm vücut BT veya PET-BT'de 5 mm'den büyük osteolitik lezyon. PET'de artmış FDG tutulumu olması gerekmez)
S	Kemik İliği Klonal Plazma Hücre Oranı \geq %60
Li	Etkilenen/Etkilenmeyen Serum Serbest Hafif Zincir Oranı \geq 100
M	Tüm vücut MR'de birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı

Tanı konulduktan sonra hastaların tedavi seçimini belirlemek, prognoz ve sağ kalımını değerlendirmek açısından Uluslararası Skorlama Sistemi (ISS) ve bunun serum LDH düzeyi ve sitogenetik özellikler eklenerek güncellenmiş hali olan Güncellenmiş Uluslararası Skorlama Sistemi (Revized-ISS; R-ISS) kullanılmaktadır. Tablo 3’de skorlama sistemleri gösterilmiştir.

Tablo 3: ISS ve R-ISS Kriterleri (18)

Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS)	Güncellenmiş Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS)
Evre 1 Serum B2 Mikroglobulin düzeyi <3,5 mg/L ve Serum Albumin Düzeyi ≥3,5 g/dL	Evre 1 ISS evre I ve iFISH ile standart risk kromozomal anomaliler* ve normal LDH**
Evre 2 ISS evre 1 ve evre 3 kriterlerinin sağlanmaması	Evre 2 R-ISS evre I ve evre III kriterlerinin sağlanmaması
Evre 3 Serum B2 Mikroglobulin düzeyi ≥5,5 mg/L	Evre 3 ISS evre III’e ek olarak ya iFISH ile yüksek risk kromozomal anomaliler* ya da yüksek LDH** varlığı
	*Interfaz FISH ile kromozomal anomaliler Yüksek Risk: del 17p varlığı ve/veya t(4;14) varlığı ve/veya t(14;16) varlığı Standart Risk: Yüksek risk sitogenetik anomalilerin yokluğu **Serum LDH Normal: Laboratuvar üst limitinin altında serum LDH düzeyi Yüksek: Laboratuvar üst limitinin üstünde serum LDH düzeyi

Tablo 4: Multiple Myelomda Hastaya ve Hastalığa Bağlı Riskler (18)

Hastaya Özgü Faktörler	Hastalığa Özgü Faktörler
<ul style="list-style-type: none">• Yaş• Komorbiditeler (Kardiyak Hastalıklar, Diabetes Mellitus gibi)• Düşük Performans Durumu• Böbrek hastalığı	<ul style="list-style-type: none">• ISS evresi-R-ISS evresi• Kötü prognostik etkileri bilinen sitogenetik anomalilerin varlığı• Yüksek LDH, Plazmablastik hücre morfolojisi• Artmış plazma hücre proliferasyon hızı• Tanıda böbrek fonksiyon bozukluğu• Yüksek sayıda (>400 hücre/mikrolitre) dolaşan plazma hücre sayısı*• İlik dışı hastalık (Ekstramedüller plazmasitom veya plazma hücreli lösemi)• Yanıtsızlık durumu (Optimal tedaviyi takiben gelişen erken nüksler)• Tedavi sonrası minimal kalıntı hastalık ve kötü sitogenetik (veya eklenen kötü sitogenetik özellikler)• İndüksiyon tedavisine yetersiz yanıt

Tablo 5: MM Sitogenetik Anomaliler (18)

Kötü Prognostik Sitogenetik Anomaliler	Kötü Prognostik Etkisi Olmayan Sitogenetik Anomaliler (Standart Risk veya Nötral Etki)
<ul style="list-style-type: none">• Kompleks karyotipik anomali• t(4;14)*, t(14;16)*, t(14;20)*• del 17p* (heterozigot TP53 mutasyonuna neden olur)• 1q amplifikasyonu (+ kopya sayısı)*• Yüksek Riskli Gen Ekspresyon Profili• 1p delesyonları• Hipodiploidi	<ul style="list-style-type: none">• Trizomiler (Tek sayılı kromozomların trizomileri) (1,13,21 hariç)• t(6;14)• t(11;14)**• Hiperdiploidi (tek sayılı kromozomların trizomileri kötü sitogenetik özellikleri dengeleyebilir)
* Bu genetik anomalilerin herhangi ikisinin birlikte varlığı Double Hit, üçünün birlikte varlığı Triple Hit Myelom olarak adlandırılmaktadır.	** Plazma hücreli lösemi veya AL amiloidoz ile ilişkili olabilir.

2.1.5. Tedavi

Yeni kemoterapi kombinasyonları, immünmodülatuar ilaçlar, proteazom inhibitörleri ve monoklonal antikor tedavileri ile sağ kalım son yıllarda giderek artmaktadır. Buna rağmen MM henüz kür sağlanabilen bir hastalık değildir. Yeni kullanıma giren ilaçlara rağmen nakle uygun hastalarda YDKT'yi takiben gerçekleştirilen OKHN standart tedavi yöntemi olarak yerini korumaktadır.

Yeni tanı almış bir MM hastasının tedavi planı; hastanın yaşı, kırılgenliği, OHKN uygunluğu, genetik risk değerlendirmesi ve eşlik eden komorbid durumlar göz önüne alınarak planlanmaktadır. OHKN uygunluğu açısından genel kriterler katı sınırlandırmalardan ziyade, öneriler sıralanmakta ve seçim uzman görüşüne bırakılmaktadır.

Sağ kalımdaki artan gelişme ilk olarak talidomid, bortezomib ve lenalidomidin kullanıma girmesi ile başladı (18-20). Son on yılda karfilzomib, pomalidomide, iksazomib, elotuzumab, daratumumab, isatuksimab, selineksor, belantamab mafodotin, kimerik antijen reseptörü-T (CAR-T) tedavileri Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration-FDA) tarafından, nüks eden MM hastaları için onaylanmıştır. Yeni tanı almış MM hastasına tedavi yaklaşımı Şekil 1'de gösterilmiştir.

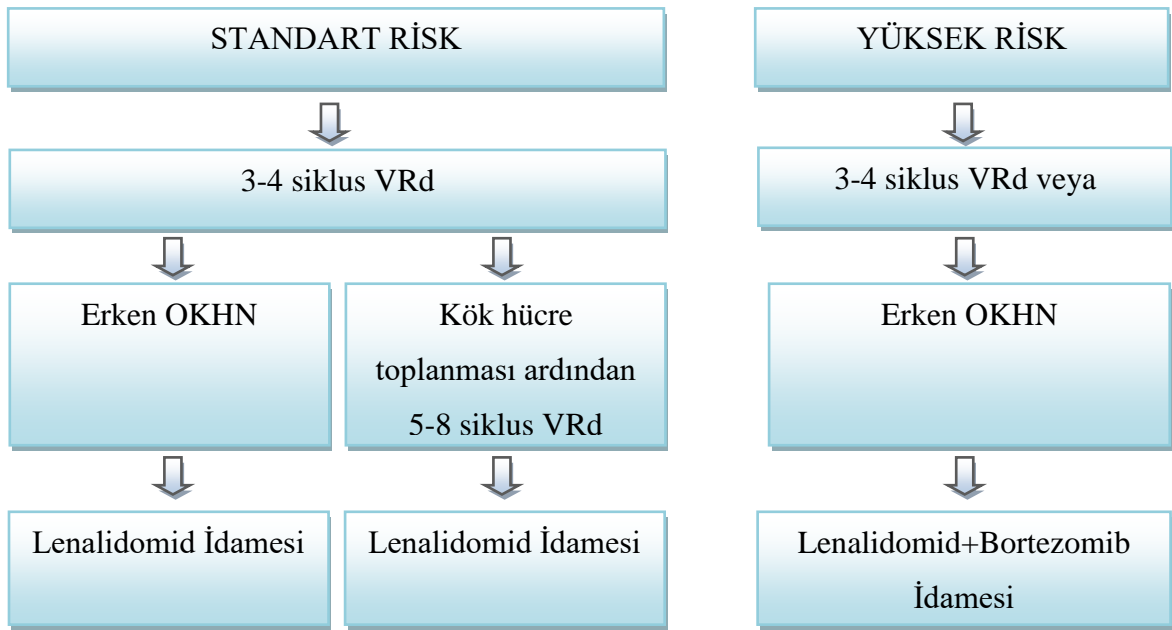
Genel olarak yeni tanı almış OKHN uygun hastalarda kök hücre toplama öncesi 3-4 siklus indüksiyon kemoterapisi verilir. Kök hücre toplama ardından hemen OKHN yapılabilir veya indüksiyon kemoterapisine devam edilip ilk relaps anına kadar OKHN beklenilebilir. Üçlü tedavi kombinasyonlarının, ikili tedavi kombinasyonlarına göre daha iyi genel sağ kalım, progresyonsuz sağ kalım, artmış yanıt oranları veyanıt derinliği ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (21-23).

Bortezomib, lenalidomid, deksametazon (VRd) ve daratumumab, lenalidomid, deksametazon (DRd) yeni tanı almış MM hastaları için güncel standart indüksiyon tedavisidir (22, 23). Güncel standart indüksiyon tedavileri ile ortanca hastaliksız sağ kalım süresi 41 ay olarak raporlanmıştır (24). Yapılan bir çalışmada DRd transplantasyon adayı olmayan hastalarda önemli aktivite göstermiş ve indüksiyon tedavisinde VRd'ye mantıklı bir alternatif olabileceği belirtilmiştir (22). Eğer indüksiyon tedavisinde kullanmak için lenalidomid temin edilemiyor veya akut böbrek yetmezliği söz konusu ise VRd yerine diğer bortezomib içeren tedaviler; örneğin bortezomib-talidomid-deksametazon (VTd) veya bortezomib-siklofosamid-deksametazon (VCd) tercih edilebilir. Yakın tarihli yapılan

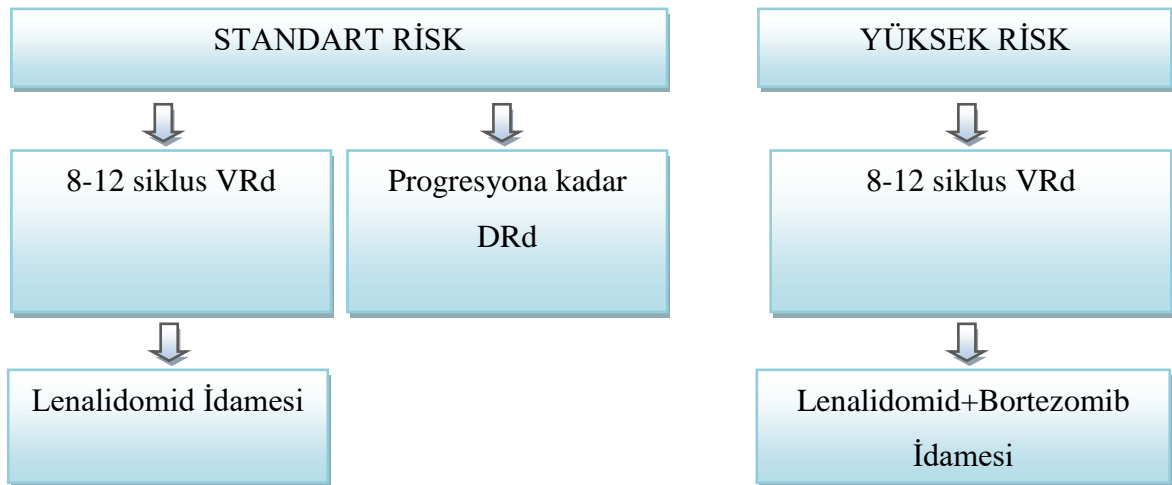
bir randomize kontrollü çalışmada VTd, VCD'ye göre daha iyi yanıt oranı sağlamış ancak uzun vadeli sonuçlar üzerindeki etkisi bilinmemektedir (25).

OKHN takiben idame tedavi gereklidir. OKHN yapılmayıp 8-12 siklus kemoterapi alan hastalar için de düşünülmalıdır. Lenalidomid çoğu hasta için standart idame tedavisidir (26-28). Randomize çalışmalar üzerinde yapılan bir meta analizde lenalidomid idamesi , idame tedavisi almayan ya da plasebo uygulanlara göre daha iyi genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur (29). Yüksek risk MM hastalarında lenalidomid beraberinde bortezomib idamesi önerilmektedir (30).

A



B



Şekil 1: OKHN uygun (A) ve uygun olmayan (B) yeni tanı MM hastalarında tedavi yaklaşımı (32)

2.1.6. Multiple Myelomda Hematopoietik Kök Hücre Nakli

2.1.6.1 Otolog Hematopoietik Kök Hücre Nakli

Multiple myelomda OKHN tek nakil veya planlanmış peşi sıra iki nakil (tandem nakil; ilk nakilden sonra 6 ay içinde uygulanan ikinci OKHN) şeklinde yapılabilir. OKHN multiple myelomda ortanca genel sağ kalımı 12 ay uzatmaktadır (31-34). İndüksiyon tedavisi sonrası hemen yapılan OKHN ile, ilk relapsa kadar beklenip yapılan gecikmiş OKHN arasında benzer genel sağ kalım süreleri bildirilmiştir (34-36). Tandem nakilin etkisi hakkında yapılan bazı çalışmalarda genel sağ kalıma olumlu etki görülürken (37, 38), olumlu etkisi görülmeyen çalışmalar da mevcuttur (39, 40). Rutin tandem OKHN klinik araştırma haricinde sıklıkla önerilen bir tedavi yöntemi değildir (41).

2.1.6.2 Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Nakli

Allojenik hematopoietik kök hücre naklinin (AKHN) multiple myelomdaki yeri tartışmalıdır ve çalışmalar çelişkili sonuçlar göstermektedir (42, 43). Tedaviye bağlı mortalite oranı ve graft versus host hastalığı oranları oldukça yüksektir (44). Allojenik nakil hala araştırma aşamasında olarak düşünülmeyle birlikte, daha uzun bir sağ kalım şansı için bu tedavi şeklini olduğu haliyle kabul eden yüksek riskli hastalığı olan genç hastalar için bir değerlendirme olabilir.

2.1.7. Relaps MM Hastalarında Tedavi

Multiple myelomlu olan neredeyse tüm hastalar sonunda nüks eder. Remisyon süresi her rejim ile azalır (45). Hastalar relaps süresi, indüksiyon tedavisine cevabı, relapsın agresifliği ve performans durumlarına göre yeni tedavi rejimleri planlanması yapılmalıdır. Daha önce OKHN olmamış hastalar veya OKHN ve idame tedavisi ile en az 36 ay remisyon gösteren hastalar için OKHN değerlendirilmelidir. İlaç tedavisi açısından hastanın dirençli olmadığı en az iki yeni ilacı içeren üçlü rejimler düşünülmelidir (46).

2.2. LENFOMA

Lenfoma; lenfatik doku, ektranodal bölgeler ve kemik iliğini içerebilen heterojen bir lenfosit malignite grubunu temsil eder. Lenfomalar hematolojik maligniteler arasında en sık görülen olup, tüm kanserlerin yaklaşık %5'ini oluşturur (47). Eskiden kemik iliği ve periferik kanda tutulum lösemi olarak, immün sistemdeki solid kitleler lenfoma olarak ayrılırken bugün herhangi lenfomanın lösemik bir tablo ile ortaya çıkabileceği, herhangi bir lösemnin de ara sıra bir kitle lezyonu olarak ortaya çıkabildiği bilinmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2016'da düzenlediği sınıflandırma sistemi doksandandan fazla alt türü tanımlar. Farklı alt tipler birbirinden morfolojik, immüfenotip, moleküler, genetik ve klinik özellikler bakımından ayrılır (48). Klasik olarak Hodgkin (HL) ve Non Hodgkin lenfoma (NHL) olarak iki ana gruba ayrılır.

2.2.1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

GLOBOCAN veritabanı 2020 verilerine göre dünya geneli 2020 yılında yaklaşık 545.000 yeni NHL ve 83000 yeni HL tanısı konulmuştur. Aynı yıl yaklaşık 260.000 ölüm NHL nedeniyle, 83.000 ölüm ise HL nedeniyle gerçekleşmiştir. 2020 yılında kansere bağlı ölümlerin yaklaşık %2.7 si lenfomaya atfedilmiştir (4). Güncel 5 yıllık sağ kalım oranları NHL için %72 ve HL için %86.6'dır NHL insidansı erkeklerde ve beyazlarda yüksek olup yaşla birlikte artmaktadır. NHL ortalama tanı yaşı 67 olup, ortalama ölüm yaşı 76'dır. HL ise genellikle 20-34 yaş arası tanı alıp, ortalama ölüm yaşı 68'dir. Tanı yaşı ile ölüm yaşı arasındaki farkın sebebi genç hastalardaki yüksek sağ kalım oranlarından kaynaklanmaktadır (49).

Genetik, enfeksiyöz ve enflamatuar etiyojiler lenfoma riskini artırır. NHL ve HL hastalarının birinci derece akrabalarında lenfoma gelişme riski sırası ile 1.7 ve 3.1 kat artmıştır. Birinci derece akrabalarda benzer spesifik alt tipte lenfoma gelişme eğilimi mevcuttur (50). Enfeksiyöz süreçler üç mekanizma ile lenfoma gelişimini tetikler, bunlar; lenfositlerin doğrudan dönüşümü, immünsüpresyon ve kronik antijenik uyarıdır(51). Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, sjögren sendromu, dermatomiyozit ve çölyak hastalığı kendilerine özgü nedenler ve immünsüpresif ilaçların kronik kullanımına bağlı lenfoma riskini artıran enflamatuar durumlardır (52). Sigara öyküsü ve obezite değiştirilebilir risk faktörleri arasındadır (53, 54). Meme implantları ve uzun süreli pestisit maruziyeti de NHL ile ilişkilendirilmiştir (55, 56).

2.2.2. Klinik Özellikler

Lenfoma genellikle kendini ağrısız lenfadenopati olarak gösterir. HL tipik olarak diyafram üstü lenf nodlarında kendini gösterir. NHL sıklıkla servikal aksiller ve inguinal lenf nodlarında görülürken vücudun herhangi bir yerindeki lenf nodlarından da köken alabilir. NHL'nin gastrointestinal sistemden, deriden ve merkezi sinir sisteminden köken alan özel alt tipleri de mevcuttur.

Ateş, açıklanamayan kilo kaybı ve gece terlemesi gibi sistemik semptomlar hastaların yaklaşık %25-30 kadarında görülür. B semptomları olarak adlandırılır ve daha çok ileri evre hastalıkta görülür. Genellikle sitopeniler nadir olup, sitopenilerin eşlik etmesi kemik iliği tutulumunu akla getirmelidir.

Yüksek dereceli lenfomalar, büyüyen tümörün yapısal kompresyonu nedeni ile süperior vena cava sendromu, malign epidural omurilik kompresyonu, malign perikardiyal efüzyon gibi acil durumlar ile karşımıza çıkabilir (57). Paraneoplastik sendromlar nadir görülmekle birlikte; paraneoplastik serebellar dejenerasyon HL'de, dermatomiyozit ve polimiyozit HLve NHL'de ortaya çıkabilir (58).

2.2.3. Tanı

Lenfoma; lenf nodunun eksizyonel olarak çıkarılarak morfolojik, immünohistokimyasal ve akış sitometri ile değerlendirilmesi ile konulan bir doku tanısıdır (59). İnce iğne aspirasyon biyopsisi ve insizyonel biyopsi yeterli lenf nodu parçası sağlayamadığı için tanıda yetersiz kalabilmektedir. Tümör içi hücre popülasyonunda sadece küçük bir azınlığı oluşturan, HL için karakteristik olan Reed-Sternberg hücreleri yetersiz biyopsi örneklerinde görülmeyebilir (60). Cerrahi olarak çıkarılabilecek bir lenf nodu olmaması durumunda, tutulum saptanan organ ve/veya kemik iliği biyopsisi tanı koymada yardımcı olabilir. Diğer bölgelerdeki tutulumu değerlendirmek, evrelendirme için mutlaka tüm vücut görüntülemeler yapılmalıdır. Birçok merkez tarafından özellikle agresif seyirli lenfomalarda bilgisayarlı tomografiden daha etkili şekilde tutulu bölgeleri gösterebilen pozitron emisyon tomografisinin bilgisayarlı tomografi ile birleşmiş hali PET-BT görüntülemeye kullanılmaktadır (61).

2.2.4. Hodgkin Lenfoma

Tüm lenfomaların %10'unu ve erişkin kanserlerin %0,6'sını oluşturur (62). Klasik HL ve Nodüler Lenfosit Predominant HL (NLPHL) olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Klasik HL %95 oranında görülürken, kendi içinde Nodüler Sklerozan (NSHL), Miks selüler (MSHL), Lenfositten zengin (LZHL) ve Lenfositten fakir HL (LFHL) olmak üzere dörde ayrılır.

2.2.4.1. Klasik HL

HL tanılı hastaların %90'nını oluşturur (63). Gelişmiş ülkelerde NSHL alt tipi daha sık bulunurken, gelişmekte olan ülkelerde MSHL daha sıklıkla bulunur. NSHL alt tipi hariç diğerlerinde belirgin erkek hakimiyeti mevcuttur (64, 65). Klasik HL'deki çift çekirdekli malign hücelere Hodgkin/Reed-Sternberg (HRS) hücresi denir. Bu hücreler germinal merkez B lenfositlerin olgunlaşma aşamasında normal B lenfositleri tanımlayan immünglobulinleri ve transkripsiyon faktörlerini sentezleme kapasitesini kaybetmiş olarak farklılaşması ile oluşur. HRS hücreleri CD 15 ve CD30 ile boyanır, bazen CD20 pozitif ve CD45 negatif saptanır (66).

NSHL; Klasik HL'nin %70'ini oluşturur ve en sık görülen HL alt tipidir. Çok loblu çekirdekli, küçük nükleoller ve bol boşluklu soluk sitoplazmaya sahip olan laküner hücreler bu alt tip için tipiktir. Hastaların %10-40 kadarı Epstein-Barr Virüs (EBV) pozitifdir. Hastaların %80'inde mediastinal kitle bulunur. Diğer klasik HL türlerine göre prognozu daha iyidir (67).

MSHL; Klasik HL'nin yaklaşık %20-25'ini oluşturur. Gelişmekte olan ülkelerde en sık görülen alt tiptir. Hastalarda %75'e varan EBV pozitifliği saptanabilir. Periferik ve abdominal lenfadenopati siktir.

LZHL; Klasik HL'nin yaklaşık %5'ini oluşturur ve iyi prognozludur. Genellikle erken evre hastalık, nadir B semptomları ve nadir relapslar ile seyredir (68). Periferik lenfadenopati sık, mediastinal kitle nadirdir.

LFHL; Klasik HL'nin en nadir görülen (<%1) histolojik alt tipidir. Klasik HL'nin diğer alt tiplerine göre daha agresif seyir gösterir (68). Genellikle yaşlı, immün sistemi baskılanmış hastalarda en sık görülen alt tipidir. Hastalarda %75'e varan EBV pozitifliği saptanabilir (67).

2.2.4.2. Nodüler Lenfosit Predominant HL

HL tanılı hastaların %10'unu oluşturur. CD20 ve CD45 pozitif iken, CD15 ve CD30 ifade etmezler (66). Fizik muayene ile kolayca saptanabilen asemptomatik, kronik lenfadenopati tespit edilir (69). B semptomları, organomegali ve kemik iliği tutulumu nadirdir (70). Hastaların yaklaşık %75'i erken evre hastalık ile başvurur (71).

2.2.4.3. Evreleme

Evreleme için Ann Arbor evrelemesi ve Cotswolds modifikasyonlarından türetilmiş Lugano evrelemesi kullanılmaktadır (72).

Tablo 6: Hodgkin Lenfomada Lugano Evrelemesi

Evre I	Tek bir lenf düğümü bölgesinin (örneğin, servikal, aksiller, inguinal, mediastinal) veya dalak, timus veya Waldeyer halkası gibi lenfoid yapının tutulumu.
Evre II	Diyaframın aynı tarafında 2 veya daha fazla lenf nodu bölgesi veya lenf nodu yapısının tutulumu. Hiler lenf nodları "lateralize" olarak kabul edilmelidir ve her iki tarafta tutulduğunda evre II hastalığı oluşturur. Anatomik bölge sayısını belirlemek amacıyla, mediasten içindeki tüm nodal hastalıklar tek bir lenf nodu bölgesi olarak kabul edilir ve hiler tutulum ek bir tutulum bölgesini oluşturur. Anatomik bölgelerin sayısı bir alt simge ile belirtilmelidir (örn. II-3).
Evre III	Diyaframın her iki tarafında lenf nodu bölgelerinin veya lenfoid yapıların tutulumu. Bu evre III-1 veya III-2'ye bölünebilir. Evre III-1, dalak veya dalak hilusu, çölyak veya portal lenf nodu tutulumu olan hastalar için kullanılır; ve evre III-2 paraaortik, iliak, inguinal veya mezenterik lenf nodu tutulumu olan hastalarda kullanılır.
Evre IV	İlişkili lenf nodu tutulumu olsun veya olmasın, "E" ile belirtilenin ötesinde 1 veya daha fazla ektranodal organ veya dokunun yaygın veya yaygın tutulumu.
Tüm vakalar; nedeni belirlenemeyen belirgin ateş, gece terlemeleri veya son 6 ayda vücut ağırlığının %10'unu aşan açıklanamayan kilo kaybı gibi sistemik semptomların yokluğunu (A) veya varlığını (B) göre alt sınıflara ayrılır.	
"E" işareti, aynı anatomik boyuttaki nodal hastalık için uygun bir ışınlama alanı içinde kapsanabilen ektranodal bitişik uzantıyı (yani proksimal veya bitişik ektranodal hastalık) belirtir. Daha kapsamlı ektranodal hastalık evre IV olarak belirlenmiştir.	
Bulky hastalık : Bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntülemeye tek bir nodal kitle çapının ≥ 10 cm olması veya torasik vertebraların herhangi bir seviyesinde toraks çapının $\geq 1/3$ 'nden büyük olması durumudur.	

Lugano evrelemesine göre evre 1-2 erken evre, evre 3-4 ileri evre olarak adlandırılır. Hastalar erken-ileri evre adlandırması ile beraber çeşitli çalışma gruplarının olumsuzluk faktörleri (Tablo 7) kriterleri kullanılarak 3 gruba ayrılır.

1. Erken evre iyi risk (evre I-II, herhangi bir olumsuzluk faktörü olmaması),
2. Erken evre kötü risk (evre I-II, olumsuzluk faktörlerinden herhangi birine sahip hastalık)
3. İleri evre (Evre III-IV hastalık).

Bu çalışma gruplarının olumsuzluk faktör değerlendirmelerinin birbirine göre üstünlüğü tespit edilememiştir (73).

Tablo 7: Evre I-II Hodgkin lenfomada farklı grupların olumsuzluk faktörleri (67)

Risk Faktörü	GHSB	EORTC	NCIC	NCCN
Yaş	-	≥50	≥40	-
Histoloji	-	-	Karışık hücreli veya Lenfositten fakir	-
Sedimentasyon ve B semptomu	>50 mm/s, asemptomatik, veya >30 mm/s ve B semptomu var	>50 mm/s, asemptomatik, veya >30 mm/s ve B semptomu var	>50 mm/s veya herhangi bir B semptomu varlığı	>50 mm/s veya Herhangi bir B Semptomu varlığı
Mediastinal kitle	MMR >0,33	MTR >0,35	MMR >0,33 veya >10 cm	MMR >0,33
Nodal alan sayısı	≥3	≥4	≥4	≥4
Ekstranodal Lezyon	Var	-	-	-
Kitleli Bulky hastalık	-	-	-	>10 cm

GHSB: Alman Hodgkin Çalışma Grubu (German Hodgkin Study Group), EORTC: Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Teşkilatı (European Organization for the Research and Treatment of Cancer), NCIC: Kanada Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute Canada) , NCCN: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network), MMR: Mediastinal kitle oranı, MTR: Mediasten toraks oranı

İleri evre hastalarda prognostik açıdan Uluslararası Prognostik Skorlama 7 (IPS-7) ve bunun daha az parametre içeren hali IPS-3 (Tablo 8) kullanılabilir (74).

Tablo 8: İleri Evre Hastalarda Uluslararası Prognostik Skorlama

IPS-7	IPS-3
Albümin <4 gr/dL	Yaş ≥45
Hemoglobin <10,5 gr/dL	Evre IV hastalık
Erkek cinsiyet	Hemoglobin <10,5 gr/dL
Yaş ≥45	
Evre IV hastalık	
Lökositöz (lökosit >15.000/mm ³)	
Lenfopeni (lökosit sayısının %8'inden az veya mutlak lenfosit sayısı <600/mm ³)	
0-2 puan düşük risk, 3-4 puan orta risk, 5-7 puan yüksek risk	0 puan düşük risk, 1-2 puan orta risk, 3 puan yüksek risk

2.2.4.4. Tedavi

2.2.4.4.1. Klasik HL'de tedavi

Tedavi seçimi hastaların evresi ve olumsuzluk faktörlerinin durumuna göre belirlenmektedir.

İyi Prognozla Sahip Erken Evre Hastalık;

Erken evre iyi prognozlu HL hastalarında, kemoterapi ardından tutulu alan radyoterapi (TART) standart tedavi yaklaşımı olmuş ve genel sağ kalım oranları %95 üzerinde raporlanmıştır (75). Bu hastalara 2 kür adriamisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin (ABVD) tedavisi verilmesi sonrası PET-BT değerlendirmesinde Deauville skoru 1-4 arasında olması halinde TART önerilmektedir. Deauville skorunun 5 olduğu durumda biyopsi tekrar edilmesi, biyopsi sonucu pozitif gelmesi halinde refrakter hastalık kategorisine göre tedavi edilmelidir. Deauville skorunun 5 olup biyopsi alınamayan durumlarda ise 2 kür yüksek doz bleomisin, etoposid, adriamisin, siklofosfamid, onkovin, prokarbazin, prednizon (BEACOPP) ve TART önerilmektedir. 2 kür ABVD sonrası değerlendirmede Deauville skoru 1-2 gelen meme, tiroid gibi ikincil malignite riski yüksek hastalarda RT verilmeksizin tedavinin toplam 6 küre tamamlanması uygun görülmektedir (66, 76, 77).

Tablo 9: PET-BT Deauville Kriterleri (67)

PET-BT Deauville Kriterleri	
Skor 1	Tutulum yok
Skor 2	Tutulum \leq mediasten
Skor 3	Tutulum $>$ mediasten \leq karaciğer
Skor 4	Tutulum $>$ karaciğer (orta derecede artmış)
Skor 5	Tutulum $>$ karaciğer (belirgin artmış) ve/veya yeni hastalık alanları

Kötü Prognosa Sahip Erken Evre Hastalık

Altmış yaş altı hastalar için standart tedavi 4 kür ABVD + 30 Gy RT'dir (66, 78). Alman HL grubu, kitlesel (bulky) hastalığı olup evre 1-2 olan hastaları bu grupta değerlendirmektedir. 2 kür yüksek doz BEACOPP + 2 kür ABVD takiben 30 Gy RT Alman HL grupları arasında yine bu grup için kullanılabilen bir tedavidir fakat ağır yan etki profili, azospermi ve ikincil malignite riski nedeni ile diğer HL grupları arasında destek görmemiştir (79). İkincil malignite gelişme riski yüksek 2 kür ABVD sonrası değerlendirmede Deauville skoru 1-2 gelen hastalarda RT verilmeksizin tedavinin toplam 4 küre tamamlanması uygun görülmektedir (80).

İleri Evre Hastalık

2 kür ABVD sonrası PET-BT ile ara değerlendirme yapılması, Deauville skoru 1-3 arasında ise 4 kür adriamisin, vinblastin, dakarbazin (AVD) önerilebilir. Tedavi sonrası PET-BT negatif gelir ise TART önerilmez. 2 kür ABVD sonrası Deauville skoru 4 olan hastalarda 2 kür daha ABVD verilerek yeniden PET-BT değerlendirmeye alınması; Deauville skoru 1-3 arası olursa toplam ABVD tedavisinin 6 küre tamamlanması ve tedavi sonu PET-BT negatif ise RT verilmemesi önerilir (66, 81). Alternatif bir tedavi olarak 4 kür yüksek doz BEACOPP sonrası PET-BT pozitif ise TART, negatif çıkması durumunda tedavisiz izlem yapılmasıdır (81, 82).

2.2.4.4.2. Nodüler Lenfosit Predominant HL Tedavisi

TART evre IA hastalarda yeterli bir tedavi seçeneği olurken, herhangi bir risk faktörü bulunmayan evre IA harici hastalar klasik HL gibi tedavi edilebilirler. NLPHL'nin CD20 pozitifliği nedeni ile tedavi protokollerine eklenebilir.

2.2.4.4.3. Dirençli veya Tekrarlayan Hastalık

Öncelikle biyopsi tekrarı yapılmalıdır. Kurtarma tedavileri ile tam yanıt eldesi hedeflenmeli; tam yanıt elde edilen uygun hastalara OKHN planlanmalıdır. Kısmi yanıt elde edilen hastalara daha başka kurtarma rejimleri, RT, Brentuksimab vedotin gibi hedefe yönelik kemoterapi ajanları ve önerilmektedir (83). Tam yanıt elde edilmeyen hastalara ek kurtarma rejimleri veya diğer tedavileri vermeden OKHN yapılmasını öneren yaklaşımlar da mevcuttur (84). 5 yıllık sağ kalım açısından en önemli belirleyici OKHN öncesi remisyon durumudur.

Kurtarma rejimleri olarak deksametazon, yüksek doz sitozin arabinozid, sisplatin (DHAP), ifosfamid, karboplatin, etoposid (ICE), gemsitabin, deksametazon, sisplatin (GDP), ifosfamid, gemsitabin, vinorelbin (IGEY) en sık kullanılan tedavi rejimleridir. Kaç kür uygulanacağına dair genel bir protokol olmamakla birlikte genel kabul 2 kürdür (66).

2.2.5. Non Hodgkin Lenfoma

T lenfosit B lenfosit ve doğal öldürücü (NK) hücrelerin farklı olgunlaşma evrelerindeki kontrolsüz çoğalmalarından köken alır. Alt tipleri arasında klinik özellikleri, prognozu ve tedavi yönetimi çeşitlilik gösterir. Agresif lenfomalar genellikle hızlı büyüyen bir kitle ile ortaya çıkarken; ateş, gece terlemeleri, kilo kaybı gibi yapısal semptomlar ve tümör lizis sendromu da eşlik edebilir. Yavaş seyirli lenfomalar ise aylar yıllar içinde büyüyen lenfadenopati, hepatomegali, splenomegali ve sitopeniler ile başvurabilir.

Sınıflandırma immünofenotipik, sitogenetik, morfolojik, moleküler genetik özelliklere göre yapılır. 2016 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından revize edilmiş sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır (48). Evreleme için gözden geçirilmiş Ann Arbor evreleme sistemi kullanılmaktadır (Tablo 10)(66). Ekstranodal marjinal zon lenfoma (MALT Lenfoma) farklı bir evreleme sistemine sahiptir. Bu hastalar için çoğunlukla Lugano gastrointestinal lenfoma evreleme sistemi kullanılmaktadır (Tablo 11)(66, 85).

Tablo 10: Gözden geçirilmiş Ann Arbor evreleme sistemi (Lugano sınıflaması)(67)

Evre	Tutulum	Ekstra nodal E tutulum
Erken Evre		
1	Tek lenf bezi veya komşu lenf bezi grubu	Nodal tutulum olmadan tek ektranodal lezyon
2	Diyaframın aynı tarafında 2 veya daha fazla tutulu lenf nodu grubu	Evre I veya II nodal yayımlı sınırlı ektranodal tutulum
2 kitlesel*	Yukarıdaki gibi kitlesel lezyonla Evre 2 hastalık	Uygulanamaz
İleri Evre		
3	Diyaframın her iki tarafında nodal tutulum veya dalak tutulumu ile beraber diyafram üstü nodal tutulum	Uygulanamaz
4	Komşu olmayan ekstra lenfatik tutulum	Uygulanamaz
<p>Not: Hastalık yayılımı, florodeoksiglukoz tutulumu olan lenfomalar için pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi ile olmayan lenfomalar için ise bilgisayarlı tomografi ile belirlenir. Tonsiller, waldeyer halkası ve dalak nodal doku olarak kabul edilir. Evre II kitlesel* hastalık sınırlı veya ileri evre hastalık olarak tedavi edilse de histoloji ve prognostik faktörlerin sayısına göre karar verilmelidir.</p> <p>Kitlesel* (Bulky) hastalık: Büyük çapı 10 cm'nin üzerinde olan kitle ya da ön/arka akciğer grafisinde torakal 5-6 intervertebral disk düzeyinde hesaplanan en uzun transvers transtorasik çapın 1/3'ünü aşan mediastinal kitle.</p>		

Tablo 11: Lugano gastrointestinal evreleme sistemi (67, 86)

Evre I	Tümör Gİ yolda sınırlı. Tek primer veya çok sayıda bağımsız lezyon olabilir
Evre II	İnfiltrasyon mukozaya sınırlı
Evre I2	Muskularis propria, subseroza, serozaya veya ikisine birden infiltrasyon
Evre II	Tümör batın içine yayılmış
Evre III1	Lokal lenf düğümlerinin tutulumu (gastrik lenfoma için paragastrik, intestinal lenfoma için paraintestinal lenf düğümü tutulumu)
Evre II2	Uzak lenf düğümlerinin tutulumu (paraaortik, parakaval, pelvik veya çoğu tümör için inguinal lenf düğümleri; intestinal lenfoma için mezenterik lenf düğümleri)
Evre III E	Tümör komşu organ veya dokunun serozasını penetre etmiş
Evre III	Bu sistemde evre III hastalık yoktur
Evre IV	Disemine ekstra nodal tutulum veya supradiyafagmatik lenf düğümü tutulumu.
Gİ: Gastrointestinal	

Risk değerlendirmesinde ve tedavi planlamasında Uluslararası Prognostik İndeks (IPI) (Tablo 12) halen kullanılması önerilen bir değerlendirme sistemidir. Foliküler lenfomada ise Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks (FLIPI) (Tablo 13) kullanılmaktadır (86).

Tablo 12: Uluslararası Prognostik İndeks (IPI)

Yaş >60
Serum LDH >1 x normal
Performans durumu 2-4 (ECOG kriterlerine göre)
Evre III-IV
Ekstranodal tutulum >1 bölge
Her risk faktörü bir puan olarak değerlendirilir
<ul style="list-style-type: none">• Düşük 0-1• Düşük-orta 2• Yüksek-orta 3• Yüksek 4-5
LDH: Laktat Dehidrogenaz ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group (Doğu Onkoloji İşbirliği Grubu)

Tablo 13: Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks (FLIPI)

Yaş >60
Serum LDH >1 x normal
Hemoglobin <12 g/dl
Evre 3-4 hastalık
Lenf nodu tutulum bölgesi >4
Her risk faktörü bir puan olarak değerlendirilir
<ul style="list-style-type: none">• Düşük Risk 0-1• Orta Risk 2• Yüksek Risk ≥3
LDH: Laktat Dehidrogenaz

2.2.5.1. Non Hodgkin Lenfomada Tedavi

2.2.5.1.1. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma

Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL) , NHL en sık görülen alt tipidir. Erken evre hastalarda 3 kür rituksimab, siklofosamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon (R-CHOP) sonrası TART veya 6-8 kür R-CHOP tedavisi kullanılabilecek, benzer sonuçları

olan tedavilerdir (87). 6-8 kür KT tedavisi seçilen hastalarda dördüncü kür sonrası ara değerlendirme yapılarak; tam yanıt alınan hastalara KT 6 küre, kısmi yanıt alınan hastalara ise 8 küre tamamlanır. Kitlesel hastalık erken evre olsa bile ileri evre tedavi seçenekleri ile tedavi edilmelidir (88).

Evre 3-4 olan ileri evre hastalarda 6-8 kür R-CHOP tedavisi verilir. Yapılan ara değerlendirmede tam yanıt alınan hastalarda tedavi 6 küre, kısmi yanıt alınan hastalarda 8 küre tamamlanması önerilir. Ara değerlendirmede yanıtız olan hastalara ikinci sıra KT ve ardından YDKT + OHKN önerilmektedir. Takiplerde ilk sıra KT sonrası %30'dan fazla hastada nüks gözlenmektedir. Nüks gelişmiş 70 yaş altı, hematopoietik endeksi düşük hastalarda OKHN destekli YDKT verilebilir (89).

2.2.5.1.2. Foliküler Lenfoma Tedavisi

NHL alt tipleri arasında ikinci sık görülenidir. Başvuru anında hastaların %15-30'u erken evrededir. Erken evre hastalarda TART önerilen tedavi seçeneğidir. Tümör bölgesine bağlı olarak RT'de yüksek morbitide bekleniyor veya hasta RT almak istemiyorsa ; bekle ve gör veya Ritüksimab (R) tekli tedavisi önerilir (90, 91).

İleri evre hastalarda küratif tedavi seçeneği henüz bulunmamaktadır. Hastaların yaşına, komorbiditelerine, tümör yüküne, semptomatik olup olmadığına göre tedavi planı yapılır. Tümör yükü, semptomatik olup olmadığı genellikle modifiye GELF kriterleri veya British National Lymphoma Investigation (BNLI) kriterleri (Tablo 13)(66) kullanılarak belirlenir.

Tablo 14: Modifiye GELF ve BNLI kriterleri

Modifiye GELF kriterleri	BNLI kriterleri
Her biri ≥ 3 cm olacak şekilde ≥ 3 bölgede	Takip eden son 3 ayda hastalık progresyonu
≥ 7 cm nodal veya ektranodal kitle	Hayati organ tutulumu
B semptomları	Böbrek veya makroskopik karaciğer tutulumu
Semptomatik splenomegali	Kemik lezyonları
Plevral efüzyon veya peritonda asit	B semptomları veya kaşıntı
Sitopeniler (lökosit $< 1.0 \times 10^9 /L$ ve/veya	Kemik iliği tutulumuna bağlı sitopeniler
Lösemi ($> 5.0 \times 10^9 /L$ malign hücre)	

GELF: Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires, BNLI: British National Lymphoma Investigation, ECOG: Doğu Onkoloji İş Birliği Grubu (Eastern Cooperative Oncology Group), Hb:Hemoglobin

Düşük tümör yükü olan asemptomatik hastalarda bekle ve gör ve rituksimab monoterapisi arasında genel sağ kalım arasında fark bulunmamıştır (92). GELF kriterlerini karşılayan, yüksek tümör yükü olan ileri evre hastalarda anti-CD20 içeren (rituksimab veya obinutuzumab) kemoimmünoterapi güncel tedavi stratejisidir (93, 94). R-bendamustin , R-CHOP ve rituksimab, siklofosamid, vinkristin, prednizon (R-CVP) önerilen kemoimmünoterapi seçenekleridir. Rituksimab yerine obinutuzumabın KT'ye eklenip karşılaştırıldığı çalışmalarda, obinutuzumab grubunda daha iyi hastalısız sağ kalım elde edilmiş fakat nötropeni, enfeksiyon, infüzyon ilişkili reaksiyonlar gibi ciddi yan etkiler daha fazla görülmüştür (95). OKHN, ritüksimab içeren tedaviler sonrası erken nüks (2 yıl içinde) eden, ikinci veya üçüncü kez nüks eden hastalarda konsolidasyon amaçlı uygulanabilir (66, 96). Refrakter hastalıkta OKHN sonuçları tatmin edici değildir (97).

2.2.5.1.3. Mantle Hücreli Lenfoma Tedavisi

NHL'nin nadir görülen bir alt tipi olup NHL'lerin %3-6 sını oluşturmaktadır. Hem indolen hem de agresif özellikler taşır. Lösemik tutulum göstermeyip sadece kemik iliği tutulumu ve splenomegali ile seyreden SOX11 negatif, somatik mutasyon taşıyan tipi indolen olarak kabul edilir. Bu hasta gurubunda tedaviyi geciktirmenin toplam yaşam süresine etkisi yoktur fakat tedavisiz izlenirken sıkı takip edilmesi önem taşır (98).

Erken evre kitlesel hastalığı olmayan hastalarda TART uygulanabilir fakat erken nüks gelişebilir. Bu nedenle kısaltılmış KT ve RT uygun bir tedavi seçeneğidir (99, 100).

Otolog nakile uygun ileri evre hastalarda indüksiyon tedavisi sonrası OKHN destekli YDKT, daha yüksek yanıt ve sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur (101). Tedavi başarısızlığına kadar geçen süreyi uzattığı için genellikle yüksek doz sitarabin içeren bir tedavi rejimi seçilir (102). İndüksiyon rejimi olarak R-CHOP/R-DHAP (ritüksimab, deksametazon, yüksek doz sisplatin, sitarabin), Nordic lenfoma grubu rejimi olan R-maxiCHOP (rituksimab-siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, prednisolon) / Yüksek doz sitozin arabinozid öne çıkan rejimlerdir (103, 104).

Otolog nakil düşünülmeyen hastalarda R-HyperCVAD (ritüksimab-siklofosamid, vinkristin, doksorubisin, deksametazon) alternatif tedavi seçeneğidir (105). Otolog nakile uygun olmayan hastalarda R-bendamustin ve R-CHOP tercih edilen tedavi seçenekleridir (95, 106).

2.2.5.1.4. Marjinal Zon Lenfoma Tedavisi

Marjinal zon lenfoma (MZL) NHL'lerin %5-15'ini oluşturup, üçüncü en sık görülen alt tipidir (107). Helikobakter pilori (HP) pozitif erken evre mide ektranodal MZL (MALT lenfoma) HP eradikasyonu ile tedavi edilir. HP eradikasyon tedavisi ile uzun süre tam remisyon sağlanabilir (108). HP negatif erken evre mide MALT lenfomalarda ise yine HP eradikasyon tedavisi önerilir. Eradikasyon tedavisinden 2-3 ay sonra kontrol önerilir. Hastalığın devam etmesi durumunda; lokalize tutulumda TART tercih edilen tedavi yöntemidir (109, 110). RT uygun olmayan hastalarda alkilleyici ajanlar, rituksimab monoterapisi, rituksimab pürin analoglarını içeren kombine kemoimmünoterapi kombinasyonları veya R-lenalidomid tedavileri uygulanabilir (107). İleri evre mide MALT lenfoma ise semptomu yoksa kitlesel tümörü bulunmuyorsa tedavisiz izlenebilir. Tedavi gerektiren hastalarda HP eradikasyonu sonrası alkilleyici ajanlar, rituksimab monoterapisi, rituksimab pürin analoglarını içeren kombine kemoimmünoterapi kombinasyonları veya R-lenalidomid tedavileri uygulanabilir (107).

Splenik MZL hastalarında tedavi semptomatik hastalara önerilmektedir. Bu hasta grubuna splenektomi, alkilleyici ajanlar, fludarabin, tek ajan rituksimab veya rituksimab bazlı rejimler önerilen tedavi seçenekleridir (107, 111, 112).

Nodal MZL hastalarında tedavide ortak bir görüş birliği olmamakla birlikte, genellikle erken evre hastalar cerrahi ve radyoterapi ile, ileri evre hastalar ise eğer semptomatikse oral alkilleyici ajanlar, pürin analogları ve R-CHOP, R-CVP, R-Bendamustin gibi kemoimmünoterapi seçenekleri ile tedavi edilebilir. İleri evre hasta asemptomatik ise bekle ve gör yaklaşımı önerilmektedir. Genel olarak MZL hastalarında OKHN, klinik olarak agresif nüksü ve/veya dirençli hastalığı olan otolog nakile uygun hastalarda önerilmektedir (113).

2.2.5.1.5. T Hücreli Lenfoma Tedavisi

NHL'lerin %15'inden azını oluşturur. Anaplastik büyük hücreli lenfoma (ABHL), anaplastik lenfoma kinaz (ALK) pozitif [ABHL-ALK(+)] tanılı hastalara 6 kür çoklu kemoterapi ile kitlesel lezyonu olan hastalara TART kombinasyonu veya erken evrede 3-4 kür çoklu kemoterapi sonrası TART önerilen tedavi seçeneğidir (66, 114). CHOP (siklofosamid, doksorubisin, vinkristin prednizon), CHOEP (siklofosamid, doksorubisin,

vinkristin, etoposid, prednizon) ve DA-EPOCH (doz ayarlı etoposid, prednizon, vinkristin, siklofosamid, doksorubisin) tercih edilen çoklu kemoterapi seçenekleridir. Tekrarlayan veya dirençli ABHL-ALK(+) hastalarda platin bazlı kurtarma tedavileri önerilir ve kemosensitif hastalarda OKHN destekli YDKT uygulanabilir (66, 115).

Periferik T-hücreli lenfoma başka türlü sınıflandırılmayan (PThL-NOS), Anjiyoimmünoblastik T-Hücreli Lenfoma, ABHL-ALK (-) hastalara 6 kür CHOP, CHOEP veya DA-EPOCH çoklu kemoterapi seçenekleri önerilir. Bu tedaviler ile remisyon sağlanırsa, olog nakile uygun hastalarda ilk remisyon sonrası OKHN destekli YDKT önerilmektedir (116, 117).

2.3. OTOLOG HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ

Otolog hematopoietik kök hücre nakli (OKHN), hastaların daha önce toplanan kendi hematopoietik kök hücrelerinin (HKH) kemik iliğini yeniden inşa etmek için, myeloablatif yoğun KT ve/veya RT sonrası tekrar kendisine infüze edilmesi işlemidir. MM, lenfoma, lösemi, miyeloproliferatif hastalıklar, nöroblastom, ewing sarkom, karyokarsinom gibi malignitelerde kullanılabilirdiği gibi; konjenital metabolik hastalıklar, immün yetmezlik hastalıkları, hemoglobinopatiler, amiloidoz gibi malignite dışı durumlarda da kullanılabilir (118). OKHN yapılan hematolojik maligniteler arasında Myelom hastaları ilk sırada gelmekte bunu sırasıyla NHL, HL ve AML hastaları takip etmektedir (1).

MM, NHL ve HL'de otolog hematopoietik kök hücre nakli zamanı, ilgili konu başlıkları altında anlatılmıştır. AML'de; minimal rezidüel hastalık negatif iyi risk grubundaki hastaların ilk tam remisyonunda önerilir, orta risk grubundaki hastaların ilk tam remisyonunda da önemli bir tedavi seçeneğidir (119). T-LBL hastalarında OKHN tedavisi ile ilgili tartışmalar bulunsa da; yüksek riskli hasta grubunda ilk tam remisyon sonrası konsolidasyon tedavisi olarak kullanılabileceği belirtilmektedir (120, 121). OKHN'nin T-LBL'de uzun dönem prognozu iyileştirebileceği fakat hangi hastanın OKHN'den fayda sağlayabileceğinin belirsiz olduğu vurgulanmaktadır (122).

OKHN yapılmasına karar verilen hastalarda kök hücreler; kemik iliği, periferik kan ve kordon kanından temin edilebilmektedir. Anesteziye gerek duyulmaması, daha çok CD 34+ hücre temini, nakil sonrası hastanede yatış süresinin daha kısa olması, nakil

sonrası kan hücre serilerinin daha hızlı toparlanması nedeni ile periferik kandan kök hücre temini en çok tercih edilen yöntemdir (123).

OKHN işlemi mobilizasyon ve hücre toplama, YDKT ve/veya radyoterapi ile hazırlık, kök hücre infüzyonu, engrafman, taburculuk sonrası izlem basamaklarını içerir.

2.3.1. Mobilizasyon ve Hücre Toplama

HKH'ler normalde periferik kanda çok az miktarda bulunmaktadır. Bu sayı nakil için yeterli olmayıp kemik iliğindeki HKH'lerin periferik kana çıkarılması gerekmektedir. Mobilizasyon bu işleme verilen addır. Mobilizasyon yöntemleri olarak Granülosit-Koloni stimüle edici faktör (G-CSF), G-CSF beraberinde kemoterapi kombinasyonları veya Plerixafor kullanılmaktadır. Tek başına G-CSF veya kemoterapi ile kombine G-CSF yönteminde başarısızlık oranı %10-30 civarındadır (124). Bu durumda HKH'lerin kemik iliğine yapışmasını sağlayan, hücre yüzeyinde bulunan CXCR-4 reseptörünü selektif ve reversible şekilde inhibe eden Plerixafor kullanılmaktadır.

Mobilizasyon ile periferik kanda lökosit sayısı $>1 \times 10^9/L$ olduğunda veya periferik kandaki CD34+ hücre sayısı $>10/ \mu L$ olduğunda; hastalardan lökoferez ile HKH toplama işlemi gerçekleştirilir (118). Toplanan HKH'ler uygun solüsyonlarda nakle kadar donmuş halde muhafaza edilir.

2.3.2. Hazırlık Rejimi ve Kök Hücre İnfüzyonu

OKHN öncesi hazırlık rejimi hastanın primer tanısına göre değişmektedir. MM tanılı hastalarda Melfalan hazırlık rejimi olarak kullanılırken, yaşlı ve böbrek yetmezliği olanlarda doz modifikasyonu yapılmalıdır (125, 126).

Lenfoma tanılı hastalarda ise BEAM (karmustin, etoposid, sitarabin, melfalan) en sık tercih edilen hazırlık rejimidir. BEAM diğer alternatif hazırlık rejimlerine göre daha düşük mortalite ile ilişkilidir (127).

Hazırlık rejiminin tamamlanmasının ardından en az 24 saat sonra kök hücre infüzyonu gerçekleştirilir. Daha önce dondurulup saklanan kök hücreler yatak başı ya da laboratuvar ortamında çözdürülerek santral venöz kataterden uygun şekilde verilir.

Başarılı bir nakil için infüze edilen CD34 (+) kök hücre sayısının optimal bir değeri olmamakla birlikte, minimum 2×10^6 CD34 (+) hücre/kg (vücut ağırlığı) olması gerektiği belirtilmiştir (128). Nakil edilen CD34+ kök hücre sayısındaki artışın, nakil sonrası kan kök hücre serilerinin toparlanma süresini azalttığı, genel sağ kalıma olumlu etkisi olduğu bildirilmiştir (129).

2.3.3. Engrafman

Hazırlık rejimi sonrası gelişen aplazinin, verilen HKH'lerin kemik iliğine yerleşip çoğalmaya başlaması ile düzelmesi durumuna engrafman denir. Nötrofil engrafmanı, nakil sonrası ard arda 3 gün hastanın mutlak nötrofil sayısının desteksiz olarak $0.5 \times 10^9/L$ üzerinde olmasının ilk günü veya tek sefer $1 \times 10^9/L$ üzerinde olması; trombosit engrafmanı ise nakil sonrası trombosit süspansiyonu verilmeden ardışık günlerde 3 gün $20 \times 10^9/L$ üzerinde olmasının ilk günü veya $50 \times 10^9/L$ olduğu ilk gün olarak kabul edilir (130). Yapılan çalışmalarda nötrofil engrafmanı ortalama 11. günde, trombosit engrafmanı 11-18 günler arası gerçekleşmektedir (131-133).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma retrospektif bir çalışma olup Aralık 2011-Aralık 2020 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kök Hücre Nakil Ünitesi'nde otolog hematopoietik kök hücre nakli yapılan 113 hasta incelenmiştir. Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 149. Toplantı 2022/3692 karar sayısı ile onaylanmıştır. Hasta bilgileri hastane bilgi sistemi, hematoloji hasta takip dosyaları üzerinden toplandı.

Hastaların hematolojik tanı ve tanı alt tipleri, cinsiyeti, tanı ve nakil yaşı, nakil öncesi aldığı kürler ve kaç kür aldığı, radyoterapi öyküsü, ek hastalıkları, mobilizasyon yöntemi, toplanan kök hücre sayısı, infüze edilen kök hücre sayısı, infüze edilen kök hücrelerin canlılığı, nötrofil ve trombosit engrafman süreleri, nakil sonrası hastanede yatış süreleri, hastalığın ilerleme veya nüks etme durumu, sağ kalıma ait veriler incelendi.

3.1. İstatistiksel Analiz

Toplanan verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Statistics programı 20 versiyonu kullanıldı. Normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testleri uygulandı. Değişkenler arasındaki korelasyonu belirlemek için normal dağılmayan verilerde Spearman, normal dağılan verilerde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Normal dağılan veriler ortalama ve standart sapma, normal dağılmayan veriler en düşük ve en yüksek ile beraber ortanca değer olarak gösterildi.

Yapılan normallik incelemesinde; sadece vücut kitle indeksi normal dağılırken, tanı anındaki yaş, nakil sırasındaki yaş, toplanan hücre miktarı, verilen hücre miktarı, nakil öncesi kaç sıra kemoterapi aldığı, nötrofil engrafman süresi, trombosit engrafman süresi, taburculuk süresi, tanı ve nakil arasındaki geçen süre, hücre canlılığı normal dağılmadı.

4. BULGULAR

4.1. Genel Bulgular ve Engrafmana Yönelik Analizler

2011 Ocak ile 2020 Aralık arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi'nde otolog hematopoietik kök hücre nakli yapılmış olan 84 MM, 19 Non Hodgkin Lenfoma, 8 Hodgkin Lenfoma, 1 Akut Miyeloid Lösemi ve 1 T-Lenfoblastik Lenfoma olmak üzere toplam 113 hasta çalışmaya dâhil edildi. Tüm hastalara ait demografik veriler Tablo 15'de verilmiştir.

Tablo 15: Hastaların genel özellikleri

	n (%)
Tanı	
Multiple Myelom	84 (%74,3)
Lenfoma	27 (%23,9)
Non Hodgkin Lenfoma	19 (%16,8)
Hodgkin Lenfoma	8 (%7,1)
Akut Miyeloid Lösemi	1 (%0,9)
T Lenfoblastik Lenfoma	1 (%0,9)
Cinsiyet	
Kadın	51 (%45,1)
Erkek	62 (%54,9)
Tanı yaşı, yaş aralığı	56 (24-78)
Nakil yaşı, yaş aralığı	57 (28-80)
65 yaş üzeri hasta sayısı	17 (%15)
65 yaş ve altı hasta sayısı	96 (%85)
Vücut kitle indeksi (VKİ)	27,17±4,9
Zayıf.....(VKİ <18.5 kg/m ²)	2 (%1,8)
Normal.....(VKİ 18.5-24.9 kg/m ²)	34 (%30,1)
Fazla Kilolu.....(VKİ 25-29.9 kg/m ²)	45 (%39,8)
Obez.....(VKİ ≥30 kg/m ²)	32 (%28,3)
Ek Hastalık	
Yok	54 (%47,8)
Var	59 (%52,2)
Nakil öncesi radyoterapi öyküsü	
Yok	95 (%84,1)
Var	18 (%15,9)
Nötrofil engrafman günü	11 (9-14)
Trombosit engrafman günü	12 (8-28)
Nakil sonrası taburculuk günü	19 (11-55)

Hastaların 51'i (%45,1) kadın, 62'si (%54,9) erkekti. MM hastalarının 42'si (%50) kadın, 42'si (%50) erkekti. NHL hastalarının 4'ü (%21,1) kadın, 15'i (%78,9) erkekti. HL hastalarının 4'ü kadın (%50) kadın, 4'ü (%50) erkekti. AML tanılı tek hasta kadın, T-LBL tanılı tek hasta erkekti.

Hastaların tanılarına göre yaş özellikleri Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16: Hastaların tanılarına göre yaş özellikleri

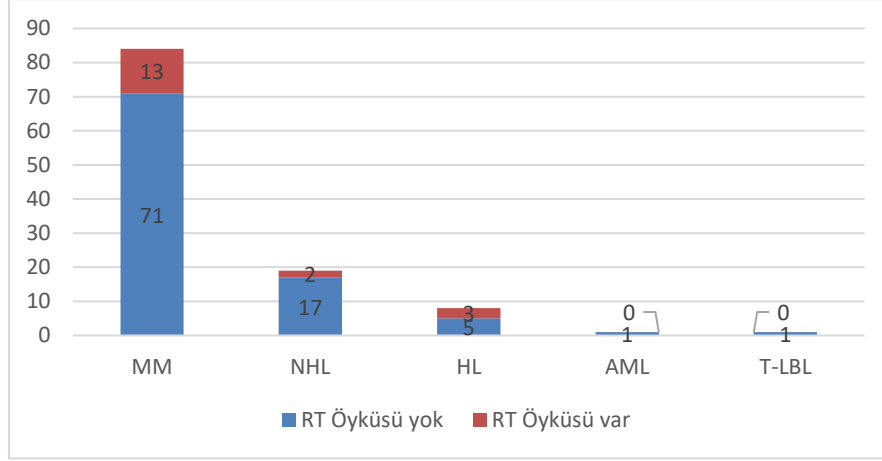
	Tanı yaşı (medyan)	Nakil Yaşı (medyan)	65 yaş üzeri hasta sayısı	65 yaş ve altı hasta sayısı
MM	57 (39-69)	58 (39-70)	14 (%16,7)	70 (%83,3)
NHL	51 (24-78)	53 (28-80)	3 (%15,8)	16 (%84,2)
HL	33,5 (26-52)	34,5 (29-63)	0	8 (%100)
AML*	29	31	0	1 (%100)
T-LBL*	27	28	0	1 (%100)

*Akut Myeloid Lösemi ve T Lenfoblastik Lenfoma tanılı birer hasta mevcuttur.

Hastaların VKİ $27,17 \pm 4,9$ olarak bulundu. MM hastalarının ortalama $27,32 \pm 4,9$, NHL hastalarının $27,73 \pm 4,81$, HL hastalarının $24,09 \pm 4,91$, AML hastasının $31,22$, T-LBL hastasının $25,25$ olarak saptandı. VKİ göre hastalar zayıf ($<18,5 \text{ kg/m}^2$), normal ($18,5-24,9 \text{ kg/m}^2$), fazla kilolu ($25-29,9 \text{ kg/m}^2$) ve obez ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) olarak gruplandırıldı. Zayıf grubunda 2 hasta olduğu için zayıf ve normal grubu birleştirilip istatistiksel çalışmalar o şekilde yapıldı.

Hastaların tanı anından nakil tarihine kadar geçen ortalama süre 10 ay (3-130); MM hastalarının 8 ay (3-71), NHL hastalarında 19 ay (6-83), HL hastalarında 33,5 ay (12-130), AML hastasının 23 ay, T-LBL hastasının 7 ay idi.

18 hasta (%15,9) nakil öncesi radyoterapi öyküsü mevcutken geriye kalan 95 hasta (%84,1) radyoterapi öyküsü yoktu. MM tanılı hastaların 13'ü (%15,5), NHL tanılı hastaların 2'si (%10,5) ve HL tanılı hastaların 3'ü (%37,5) nakil öncesi dönemde radyoterapi almıştı. Şekil 2'de hastaların radyoterapi öyküsü gösterilmiştir.



Şekil 2: Nakil öncesi RT Öyküsü

OHKN yapılan 113 hastadan 54'nde (%47,8) herhangi bir ek hastalık bulunmazken, 59'unun (%52,2) ek hastalığı mevcuttu. Tablo 17'de ek hastalık bilgileri gösterilmiştir.

Tablo 17: Ek hastalık bilgileri

	Sayı n:113	Yüzde
Ek hastalığı olmayan	54	47,8
Ek hastalığı olan	59	52,2
Hipertansiyon	29	25,6
Diyabetes mellitus	18	15,9
Kronik böbrek yetmezliği	9	7,9
Hipotiroidi	9	7,9
Astım	5	4,4
Koroner Arter Hastalığı	4	3,5
Kalp yetmezliği	3	2,6
Benign prostat hipertrofisi	3	2,6
Diğer ek hastalıklar	14	12,3

Hastalar OKHN'ye kadar ortanca 2 sıra (1-4) kemoterapi almışlardı. MM tanılı hastalar 2 (1-4), NHL tanılı hastalar 2 (2-4) ve HL tanılı hastalar 2 (1-3) sıra kemoterapi almışlardı. AML tanılı tek hasta nakile kadar 3 sıra, T-LBL tanılı tek hasta 1 sıra kemoterapi almıştı. MM tanılı hastaların 4'ünün (%4,8) daha önce OKHN öyküsü mevcuttu. Hastaların kemoterapi bilgileri tabloda gösterilmiştir. Hastaların OKHN öncesi aldıkları kemoterapi detayları tablolarda belirtilmiştir. (Tablo 18,19 ve 20)

Tablo 18: MM hastalarının nakil öncesi KT detayları

	1. Sıra KT			2. Sıra KT			3. Sıra KT			4. Sıra KT		
		n	%		n	%		n	%		n	%
MM	VAD	37	44,0	VD	23	43,4	VD	3	42,9	Rd	1	50
	VCD	28	33,3	VCD	11	20,8	Rd	2	28,6	CLD	1	50
	CyD	11	13,1	VRD	10	18,9	CyD	1	14,3			
	VD	5	6,0	CyD	3	5,7	IRD	1	14,3			
	Rd	1	1,2	VAD	1	1,9						
	Hi-Dex	1	1,2	Rd	1	1,9						
	CAD	1	1,2	CLD	1	1,9						
				VMP	1	1,9						
				VTD	1	1,9						
				KRD	1	1,9						
	Toplam	84	100	Toplam	53	100	Toplam	7	100	Toplam	2	100

VAD: Vinkristin-adriamisin-deksametazon, VCD: Bortezomib-siklofosfamid-deksametazon, CyD: Siklofosfamid-deksametazon, VD: Bortezomib –deksametazon, Rd: Lenalidomid-deksametazon, Hi-dex: Yüksek doz deksametazon, CAD: Siklofosfamid-adriamisin-deksametazon, CLD: Siklofosfamid-Lenalidomid-deksametazon, VMP: Bortezomib-melfalan-prednizon, VTD: Bortezomib-talidomid-deksametazon, KRD: Karfilzomib- Lenalidomid-deksametazon, IRD:İksazomib- Lenalidomid-deksametazon

Tablo 19: HL hastalarının KT detayları

	1. Sıra KT			2. Sıra KT			3. Sıra KT			4. Sıra KT		
		n	%		n	%		n	%		n	%
HL	ABVD	8	100	ICE	3	42,9	ICE	1	50			
				DHAP	2	28,6	IGEV	1	50			
				GDP	1	14,3						
				ESHAP	1	14,3						
	Toplam	8	100	Toplam	7	100	Toplam	2	100	Toplam	0	0

ABVD:Adriamisin-bleomisin-vinblastin-dakarbazin, DHAP:deksametazon-yüksek doz sisplatin-sitarabin, ICE:ifosfamid-karboplatin-etoposid, GDP:gemsitabin-deksametazon-sisplatin, ESHAP:etoposid-metilprednizon-yüksek doz sitozin arabinozid-sisplatin, IGEV:ifosfamid-gemsitabin-vinorelbin-prednizon

Tablo 20: NHL hastalarının KT detayları

	1. Sıra KT			2. Sıra KT			3. Sıra KT			4. Sıra KT		
		n	%		n	%		n	%		n	%
NHL	R-CHOP	13	68,4	R-ICE	7	36,8	R-ICE	1	25	IGEY	1	100
	CHOP	3	15,8	ICE	3	15,8	DHAP	1	25			
	Kla	1	5,3	DHAP	2	10,5	GDP	1	25			
	CHOEP	1	5,3	R-DHAP	2	10,5	Btx- CHP	1	25			
	Hyper CVAD	1	5,3	R-GDP	1	5,3						
				Btx	1	5,3						
				Btx-CVP	1	5,3						
				R-CVP	1	5,3						
				R-ESHAP	1	5,3						
	Toplam	19	100	Toplam	19	100	Toplam	4	100	Toplam	1	100

R-CHOP: rituksimab-siklofosamid-doksorubisin-vinkristin-prednizon, CHOP: siklofosamid-doksorubisin-vinkristin-prednizon, Kla:Kladribin, CHOEP: siklofosamid-doksorubisin-vinkristin-etoposid-prednizon, HyperCVAD:Yüksek doz siklofosamid-vinkristin-doksorubisin-deksametazon, ICE: ifosfamid- karboplatin-etoposid, R-ICE:rituksimab- ifosfamid- karboplatin-etoposid, R-DHAP: ritüksimab-deksametazon-yüksek doz sisplatin-sitarabin, DHAP: deksametazon-yüksek doz sisplatin-sitarabin, GDP:gemsitabin-deksametazon-sisplatin, R-GDP:rituksimab-gemsitabin-deksametazon-sisplatin, CVP: siklofosamid-vinkristin-prednizon, R-CVP:rituksimab-siklofosamid-vinkristin-prednizon, Btx:brentikumab, Btx-CVP: brentikumab- siklofosamid-vinkristin-prednizon, R-ESHAP:rituksimab-etoposid-metilprednizolon-yüksek doz sitozin arabinozid-sisplatin, Btx-CHP:brentikumab-siklofosamid-doksorubisin-prednizon, IGEV:ifosfamid-gemsitabin-vinorelbin-prednizon

84 MM hastasından; 35 hasta (%41,7) İg G Kappa, 14 hasta (%16,7) İg G Lambda, 12 hasta (%14,3) Serbest Kappa, 9 hasta (%10,7) İg A Kappa, 8 hasta (%9,5) Serbest Lambda, 4 hasta(%4,8) İg A Lambda, 1 hasta(%1,2) Non Sekretuar ve 1 hasta (%1,2) İg G Kappa+İg A Lambda alt gruplarına dahil idi. MM tanılı 7 hastaya (%8,3) Ekstra Medüller Myelom – Plazmasitom eşlik ediyordu.

ISS Evrelemesine göre MM hastalarından 36 hasta (%42,9) Evre 1, 29 hasta (%34,5) Evre 2 ve 19 hasta (%22,6) Evre 3 idi. R-ISS Evrelemesine göre 21 hasta (%25) Evre 1, 55 hasta (%65,5) Evre 2 ve 8 hasta (%9,5) Evre 3 idi.

Tablo 21: MM hastalarının özellikleri

n (%)		n (%)	
Alt tip		Cinsiyet	
İg G Kappa	35 (%41,7)	Kadın	42 (%50)
İg G Lambda	14 (%16,7)	Erkek	42 (%50)
İg A Kappa	9 (%10,7)	RT öyküsü	
İg A Lambda	4 (%4,8)	Yok	71 (%84,5)
Serbest Kappa	12 (%14,3)	Var	13 (%15,5)
Serbest Lambda	8 (%9,5)	EMM-Plazmasitom	
Non Sekretuar	1 (%1,2)	Yok	77 (%91,7)
İg G Kappa+İg A Lambda	1 (%1,2)	Var	7 (%8,3)
ISS Evreleme		Hücre Mobilizasyon	
Evre 1	36 (%42,9)	G-CSF	60 (%71,4)
Evre 2	29 (%34,5)	KT+G-CSF	23 (27,4)
Evre 3	19 (%22,6)	Pleriksafor	1 (%1,2)
R- ISS Evreleme		Ortanca (en düşük-en yüksek)	
Evre 1	21 (%25)	Toplanan hücre miktarı	9,64 x10 ⁶ /kg (4,37-46,01x10 ⁶ /kg)
Evre 2	55 (%65,5)	Verilen hücre miktarı	5,14 x10 ⁶ /kg (2,84-17,76x10 ⁶ /kg)
Evre 3	8 (%9,5)	Hücre canlılığı (%)	85 (66-95)
Ek hastalık		Nötrofil engrafman günü	11 (9-14)
Yok	35 (%41,7)	Trombosit engrafman günü	12 (8-28)
Var	49 (%58,3)	Taburculuk günü	19 (12-47)
Nüks olan*	41 (%48,8)		
Ex*	38 (%45,2)		

*Nakilden itibaren ortanca takip süresi 41,2 ay (0,3-120,4) idi.

Lenfoma tanılı hastaların 19'u NHL, 8'i HL tanılarına sahipti. 19 NHL hastasından; 12 hasta (%63,2) Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, 1 hasta (%5,3) Mantle Hücreli Lenfoma, 1 hasta (%5,3) Marjinal Zon Lenfoma, 1 hasta (%5,3) Foliküler Lenfoma ve 4 hasta (%21,1) T Hücreli Lenfoma alt gruplarına aitti. T hücreli lenfoma alt tiplendirmesinde de 1 hasta Anjiyoimmünoblastik T-hücreli lenfoma (AİTHL), 2 hasta Anaplastik büyük hücreli lenfoma (ABHL), anaplastik lenfoma kinaz (ALK) pozitif [ABHL-ALK (+)] ve 1 hasta da anaplastik büyük hücreli lenfoma (ABHL), anaplastik lenfoma kinaz (ALK) negatif [ABHL-ALK (-)] idi. NHL tanılı hastalardan 8 hasta (%42,1) erken evre (Evre 1-2), 11 hasta (%57,9) ileri evreydi (Evre 3-4).

8 HL hastasından alt tiplerine bakıldığında; 7 hasta (%87,5) Nodüler Sklerozan Tip, 1 hasta (%12,5) Mikst Selüler Tip grubunda olduğu belirlendi. HL tanılı hastalardan 4 hasta (%50) erken evre (Evre 1-2), 4 hasta (%50) ileri evreydi (Evre 3-4).

Tablo 22: NHL ve HL hastalarının özellikleri

NHL		n (%)	HL		n (%)
Alt tip			Alt tip		
Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma	12	(%63,2)	Nodüler Sklerozan	7	(%87,5)
Mantle Hücreli Lenfoma	1	(%5,3)	Mikst Selüler	1	(%12,5)
Marjinal Zon Lenfoma	1	(%5,3)			
Foliküler Lenfoma	1	(%5,3)			
T Hücreli Lenfoma	4	(%21,1)			
Cinsiyet			Cinsiyet		
Kadın	4	(%21,1)	Kadın	4	(%50)
Erkek	15	(%78,9)	Erkek	4	(%50)
Ek hastalık			Ek hastalık		
Yok	10	(%52,6)	Yok	7	(%87,5)
Var	9	(%47,4)	Var	1	(%12,5)
Evre			Evre		
Evre 1-2 (Erken Evre)	8	(%42,1)	Evre 1-2 (Erken Evre)	4	(%50)
Evre 3-4 (İleri Evre)	11	(%57,9)	Evre 3-4 (İleri Evre)	4	(%50)
RT öyküsü			RT öyküsü		
Yok	17	(%89,5)	Yok	5	(%62,5)
Var	2	(%10,5)	Var	3	(%37,5)
Hücre Mobilizasyon			Hücre Mobilizasyon		
G-CSF	15	(%78,9)	G-CSF	6	(%75)
KT+G-CSF	4	(%21,1)	KT+G-CSF	2	(%25)
Pleriksafor	0		Pleriksafor	0	
Nüks olan*	5	(%26,3)	Nüks olan*	3	(%37,5)
Ex*	9	(%47,4)	Ex*	6	(%75)
Ortanca (en düşük-en yüksek)			Ortanca (en düşük-en yüksek)		
Toplana hücre miktarı	7,30x10 ⁶ /kg	(3,56-22,84 x10 ⁶ /kg)	Toplanan hücre miktarı	6,92x10 ⁶ /kg	(4,76-58,99 x10 ⁶ /kg)
Verilen hücre miktarı	6,78x10 ⁶ /kg	(3,56-11,88 x10 ⁶ /kg)	Verilen hücre miktarı	6,92x10 ⁶ /kg	(4,76-39,32 x10 ⁶ /kg)
Hücre canlılığı (%)	87	(66-97)	Hücre canlılığı (%)	82	(80-93)
Nötrofil engrafman günü	10	(9-12)	Nötrofil engrafman günü	10,5	(9-12)
Trombosit engrafman günü	12	(8-21)	Trombosit engrafman günü	11,5	(8-18)
Taburculuk günü	20	(11-55)	Taburculuk günü	17	(11-38)
*Nakilden itibaren ortanca takip süresi 42,7 ay (0,3-119,5) idi.					

OKHN yapılan 113 hastanın 82'sinde (%72,6) G-CSF, 30'nda (%26,5) kemoterapi kombinasyonu ile G-CSF ve 1 hastada Pleriksafor uygulaması ile kök hücre mobilizasyon işlemi gerçekleştirilmişti. Kemoterapi kombinasyonu beraberinde G-CSF ile mobilizasyon işlemi yapılan 19 hastada (%63,3) Siklofosamid, 6 hastada (%20) Siklofosamid+Etoposid, geriye kalan hastalarda Hyper-CVAD, ICE, ESHAP, IGEV ve R-ICE rejimleri kullanılmıştı.

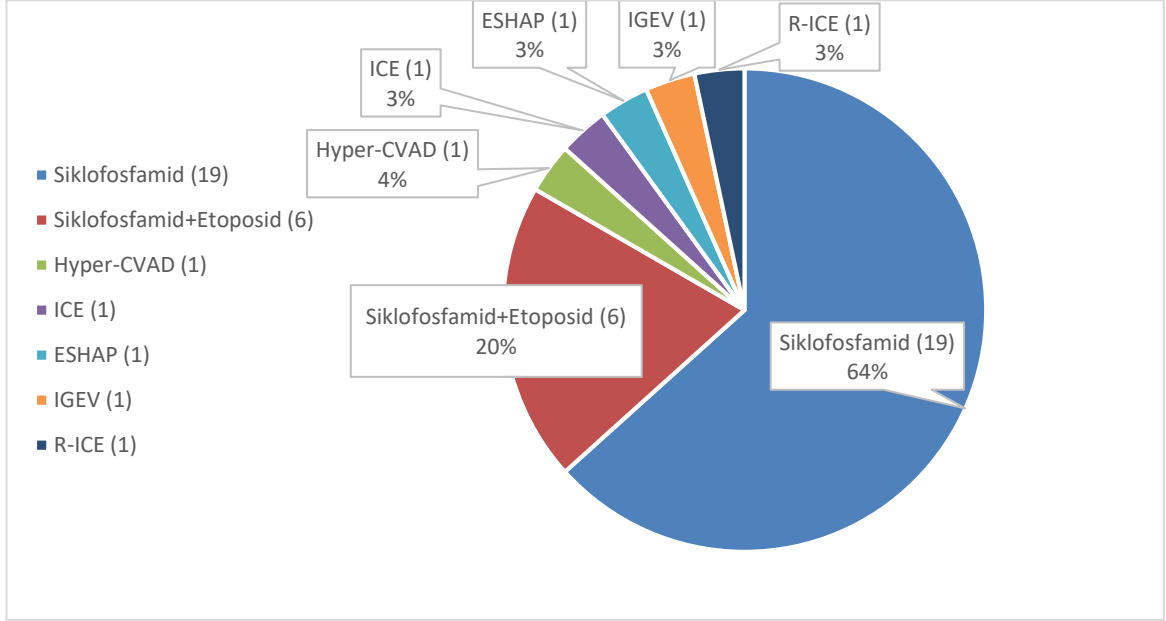
Toplanan ortalama CD34+ kök hücre miktarı $9,24 \times 10^6/\text{kg}$ iken; en düşük $3,56 \times 10^6/\text{kg}$ en yüksek $58,99 \times 10^6/\text{kg}$ idi. G-CSF ile yapılan hücre toplamada ortalama CD34+ kök hücre miktarı $9,10 \times 10^6/\text{kg}$ ($3,56 \times 10^6/\text{kg} - 18,59 \times 10^6/\text{kg}$) iken, kemoterapi kombinasyonu beraberinde G-CSF ile yapılan toplama işleminde bu değer $9,62 \times 10^6/\text{kg}$ ($3,65 \times 10^6/\text{kg} - 58,99 \times 10^6/\text{kg}$), pleriksafor uygulaması ile yapılan tek toplama işleminde $8,72 \times 10^6/\text{kg}$ CD34+ kök hücre toplanmıştı. KT+G-CSF mobilizasyon yönteminde kullanılan KT rejimleri Şekil 3'te gösterilmiştir.

Tablo 23: Mobilizasyon tipi verileri

	MM		NHL		HL		AML	T-LBL	Toplam	
	n	Hücre*	n	Hücre*	n	Hücre*	**	**	n	Hücre*
G-CSF	60	9,78	15	6,96	6	6,19	4,18	-	82	9,10
KT+G-CSF	23	9,60	4	9,55	2	39,53	-	4,11	30	9,62
Pleriksafor	1	8,72	-	-	-	-	-	-	1	8,72
Toplam ve Medyan toplanan*	84	9,64	19	7,30	8	6,92	4,18*	4,11*	113	9,24

* Toplanan medyan CD34+hücre sayısı $\times 10^6/\text{kg}$ **AML ve T-LBL tanılı birer hasta mevcuttur.

Kök hücre mobilizasyon yöntemine göre hastalar değerlendirildiğinde; G-CSF ve kemoterapi eşliğinde G-CSF protokolleri uygulanan hastalar arasında toplanan CD34+ kök hücre sayısı açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,094$). Pleriksafor ile mobilizasyon yapılan bir hasta olduğu için değerlendirmeye alınmadı.



Şekil 3: KT+G-CSF mobilizasyon yönteminde kullanılan kemoterapi rejimleri

Verilen ortalama CD34+ kök hücre miktarı $5,49 \times 10^6/\text{kg}$ ($2,84-39,32 \times 10^6/\text{kg}$) olarak ve hücre canlılığı %86 (66-97) olarak saptandı. Tanılara göre ayırımı Tablo 24'da gösterilmiştir.

Tablo 24: Verilen CD34+ hücre ve hücre canlılığının tanılara göre değerleri

	Verilen CD34+ hücre miktarı*	Hücre canlılığı (viabilite) %
Tüm hastalarda		
MM	5,14 (2,84-17,76)	85 (66-95)
Lenfoma	6,78 (3,56-39,32)	86 (66-97)
NHL	6,78 (3,56-11,88)	87 (66-97)
HL	6,92 (4,76 -39,32)	82 (80-93)
AML**	4,18	90
T-LBL**	4,11	93

* $\times 10^6/\text{kg}$ **AML ve T-LBL birer hasta mevcuttur.

Nötrofil engraftmanı 110 hastada gerçekleşmiş, 3 hastada engraftman gerçekleşmeden ölüm gerçekleşmişti. Nötrofil engraftmanı ortalama gün 11 (9-14) olup; MM tanılı hastalarda 11 (9-14), NHL tanılı hastalarda 10 (9-12), HL tanılı hastalarda 10,5 (9-

12) idi. AML ve T-LBL tanılı tek hastaların nötrofil engrafmanı 10. günlerinde gerçekleşmişti.

Trombosit engrafmanı 108 hastada gerçekleşmiş, 5 hasta engrafman öncesi ex olmuştu. Trombosit engrafmanı ortalama gün 12 (8-28) olup; MM tanılı hastalarda 12 (8-28), NHL tanılı hastalarda 12 (8-21) , HL tanılı hastalarda 11,5 (8-18) idi. AML tanılı tek hastanın 13. günde ve T-LBL tanılı tek hastanın trombosit engrafmanı 14. günde gerçekleşmişti.

OKHN yapılan 113 hastanın 5 MM 3 NHL tanılı olmak üzere 8'i (%7.1) nakil sonrası erken dönemde ex olmuştur. Taburcu edilen 105 (%92.9) hastanın nakil sonrası ortalama taburculuk günü 19 (11-55); MM tanılı hastalarda 19 (12-47), NHL tanılı hastalarda 20 (11-55), HL tanılı hastalarda 17 (11-38) idi. AML tanılı tek hastanın taburculuğu 19. günde ve T-LBL tanılı tek hastanın 14. günde gerçekleşmişti. Hastaların engrafman ve taburculuk bilgileri Tablo 25'de verilmiştir.

Tablo 25: Hastaların engrafman ve taburculuk bilgileri

		MM		NHL		HL		AML		T-LBL	
		n	Gün	n	Gün	n	Gün	n	Gün	n	Gün
Nötrofil engrafmanı	+	83	11(9-14)	17	10 (9-12)	8	10,5(9-12)	1	10	1	10
	-	1		2	-	-		-	-	-	
Trombosit engrafmanı	+	81	12 (8-28)	17	12 (8-21)	8	17 (11-38)	1	13	1	14
	-	3		2	-	-	-	-	-	-	-
Nakil sonrası taburculuk günü	+	79	19 (12-47)	14	20 (11-55)	8	17 (11-38)	1	19	1	14
	-	5		3	-	-	-	-	-	-	-

Lenfoma ve MM hastaları ile yapılan karşılaştırmada nötrofil engrafman süresinde lenfoma grubu anlamlı olarak daha kısa bulundu ($p=0,012$). MM, NHL ve HL hastalarının nötrofil engrafman sürelerinin üçlü karşılaştırılmasında anlamlı farklılık gözlemlendi ($p<0,042$). Farkın hangi iki grup arasında olduğunu belirlemek için bonferroni düzeltmesi uygulanarak yapılan ikili karşılaştırmalarda anlamlı farklılık saptanmadı (MM-NHL $p=0,022$, MM-HL $p=0,183$, NHL-HL $p=0,842$).

Lenfoma ve MM ile yapılan karşılaştırmada trombosit engrafman süresinde anlamlı fark saptanmadı ($p=0,710$). Trombosit engrafmanı gerçekleştiren MM, NHL ve HL hastalarının trombosit engrafman sürelerinin üçlü karşılaştırılmasında da anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,933$).

MM alt tipleri arasında İg G ($n=48$) ve diğerleri ($n=35$) olarak gruplandırılıp nötrofil engrafman süreleri karşılaştırıldı. İg G alt tipinin nötrofil engrafmanı süresinin diğerlerine göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptandı ($p<0,008$). NHL alt tipleri arasında DBBHL ($n=11$) ve diğerleri ($n=6$) olarak gruplandırılıp nötrofil engrafman süreleri karşılaştırıldı, aralarında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,917$).

MM alt tipleri arasında İg G ($n=48$) ve diğerleri ($n=33$) olarak trombosit engrafman süreleri karşılaştırıldı, aralarında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,428$). NHL alt tipleri arasında DBBHL ($n=12$) ve diğerleri ($n=5$) olarak trombosit engrafman süreleri karşılaştırıldı, aralarında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,489$).

MM tanılı hastaların ISS evrelerinin arasında yapılan karşılaştırmada; sırasıyla nötrofil engrafman süresi ve trombosit engrafman süresi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,722$ ve $p=0,791$). Yine R-ISS evrelerine göre yapılan aynı değerlendirmede istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,314$ ve $p=0,549$).

Lenfoma hastalarının erken evre ($n=12$) ile ileri evre ($n=13$) arasında sırasıyla nötrofil engrafman süresi ve trombosit engrafman süresi açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,932$ ve $p=0,261$).

Tüm hastalarda cinsiyete göre yapılan değerlendirmede, sırasıyla nötrofil ve trombosit engrafman süresi açısından kadın erkek arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,093$ ve $p=0,63$). Myelom hastaları içinde yapılan değerlendirmede, sırasıyla nötrofil ve trombosit engrafman süresi açısından kadın erkek arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı ($p=0,201$ ve $p=0,549$). Lenfoma hastaları içinde yapılan değerlendirmede kadın ve erkek hastalar arasında nötrofil engrafman ve trombosit engrafman süresi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,825$ ve $p=0,879$).

OKHN öncesi radyoterapi alan ve almayan grup arasında; nötrofil engrafman süresi radyoterapi alan grupta istatistiki olarak anlamlı düzeyde daha kısa bulundu ($p=0,047$). Trombosit engrafman süresi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,218$).

Ek hastalığı olan ve olmayan hastalar incelendiğinde; nötrofil engrafman süresinin ek hastalığı olmayanlarda olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kısa olduğu saptandı (p=0,035), trombosit engrafman süresi arasında anlamlı fark bulunmadı (ve p=0,311). Çeşitli grupların nötrofil engrafman günü açısından karşılaştırılması Tablo 26; trombosit engrafman günü açısından karşılaştırılması Tablo 27’de verilmiştir.

Tablo 26: Çeşitli grupların nötrofil engrafman günü açısından karşılaştırılması

Grup (n=hasta sayısı) Medyan değer (en az- en çok)			P
MM (n=83) 11 (9-14)	Lenfoma (n=25) 10 (9-12)		0,012
MM (n=83) 11 (9-14)	NHL (n=17) 10 (9-12)	HL (n=8) 10,5 (9-12)	0,042
MM (n=83) 11 (9-14)	NHL (n=17) 10 (9-12)		0,022*
MM (n=83) 11 (9-14)	HL (n=8) 10,5(9-12)		0,183*
NHL (n=17) 10 (9-12)	HL (n=8) 10,5(9-12)		0,842*
MM İg G alt tipi(n=48) 11 (9-14)	MM diğer alt tipleri (n=35) 11 (10-13)		0,008
NHL DBBHL alt tipi(n=11) 11 (9-12)	NHL diğer alt tipler (n=6) 10,5 (9-12)		0,917
MM ISS Evre 1 (n=36) 11 (9-13)	MM ISS Evre 2 (n=28) 11 (9-14)	MM ISS Evre 3 (n=19) 11 (10-12)	0,722
MM R-ISS Evre 1 (n=21) 11 (9-13)	MM R-ISS Evre 2 (n=54) 11 (9-14)	MM R-ISS Evre 3 (n=8) 11 (10-12)	0,314
Lenfoma Erken Evre (n=12) 10 (9-12)	Lenfoma İleri Evre (n=13) 10 (9-12)		0,932
MM Plazmasitom var (n=7) 11 (10-12)	MM Plazmasitom yok (n=76) 11 (9-14)		0,916
Kadın (n=49) 11 (9-14)	Erkek (n=61) 11 (9-13)		0,093
MM Kadın (n=41) 11 (9-14)	MM Erkek (n=42) 11 (9-13)		0,201
Lenfoma Kadın (n=7) 10 (9-12)	Lenfoma Erkek (n=18) 10 (9-12)		0,825
Nakil öncesi RT öyküsü var (n=18) 10 (9-12)	Nakil öncesi RT öyküsü yok (n=92) 11 (9-14)		0,047
Ek Hastalığı Olan (n=57) 11 (9-14)	Ek Hastalığı Olmayan (n=53) 11 (9-13)		0,035
*Bonferroni düzeltmesi uygulanarak yapılan ikili karşılaştırmalar			

Tablo 27: Çeşitli grupların trombosit engrafman günü açısından karşılaştırılması

Parametre (n=hasta sayısı) Medyan değer (en az- en çok)			P
MM (n=81) 12 (8-28)	Lenfoma (n=25) 12 (8-21)		0,710
MM (n=81) 12 (8-28)	NHL (n=17) 12 (8-21)	HL (n=8) 17 (11-38)	0,933
MM İg G alt tipi (n=48) 11 (8-24)	MM diğer alt tipler (n=33) 12 (9-28)		0,428
NHL DBBHL alt tipi (n=12) 11,5 (8-21)	NHL diğer alt tipler (n=5) 12 (9-18)		0,489
MM ISS Evre 1 (n=36) 12 (8-24)	MM ISS Evre 2 (n=26) 11,5 (8-28)	MM ISS Evre 3 (n=19) 12 (10-17)	0,791
MM R-ISS Evre 1 (n=21) 12 (8-18)	MM R-ISS Evre 2 (n=52) 12 (8-28)	MM R-ISS Evre 3 (n=8) 12 (11-14)	0,549
Lenfoma Erken Evre (n=12) 12,5 (8-21)	Lenfoma İleri Evre (n=13) 11 (8-18)		0,261
MM Plazmasitom var (n=7) 11 (9-13)	MM Plazmasitom yok (n=74) 12 (8-28)		0,307
Kadın (n=48) 12 (8-28)	Erkek (n=60) 12 (8-21)		0,630
MM Kadın (n=40) 12 (8-28)	MM Erkek (n=41) 12 (8-18)		0,549
Lenfoma Kadın (n=7) 12 (8-16)	Lenfoma Erkek (n=18) 12 (8-21)		0,879
Nakil öncesi RT öyküsü var (n=17) 11 (8-14)	Nakil öncesi RT öyküsü yok (n=91) 12 (8-28)		0,218
Ek Hastalığı Olan (n=55) 12 (8-28)	Ek Hastalığı Olmayan (n=53) 12 (8-18)		0,311

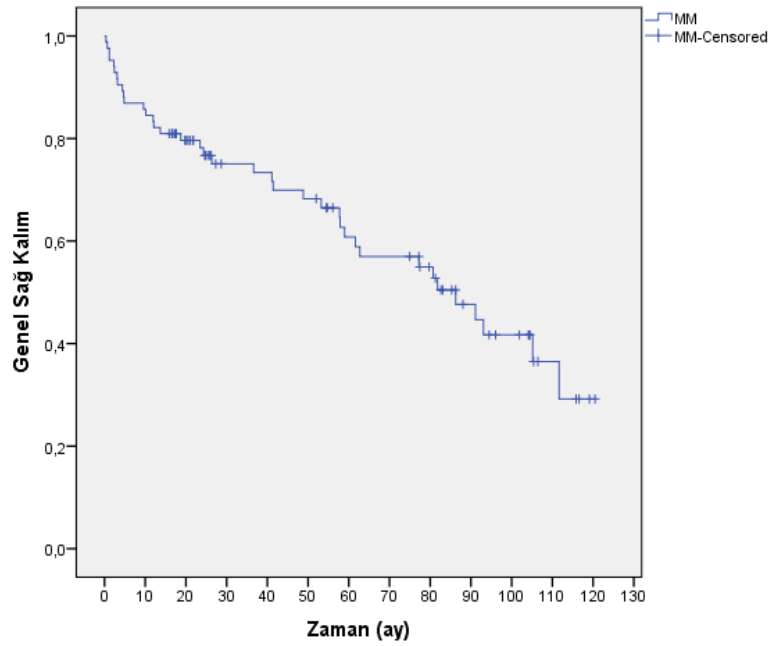
Engrafman süreleri ile verilen CD34+ hücre miktarı, OKHN öncesi alınan KT sıra sayısı, nakil yaşı ve vücut kitle indeksi arasında korelasyon saptanmadı. Tanı ve nakil tarihi arasındaki geçen süre ile nötrofil engrafman günü arasında zayıf düzeyde anlamlı negatif korelasyon (korelasyon katsayısı -0,276, p=0,004) saptandı. Nakil yapılan hastaların nötrofil ve trombosit engrafman süreleri ile diğer parametreler arasındaki korelasyonu Tablo 28’de gösterilmiştir.

Tablo 28: Engrafman sürelerinin diğer parametrelerle korelasyonu

PARAMETRE	Nötrofil Engrafmanı		Trombosit Engrafmanı	
	Korelasyon Katsayısı	P	Korelasyon Katsayısı	P
Tanı anı ve nakil arası geçen süre	-0,276	0,004	-0,121	0,213
Nakil Yaşı	-0,021	0,830	0,069	0,479
Verilen CD34+ Hücre	-0,116	0,226	-0,176	0,069
Nakil öncesi alınan KT sıra sayısı	-0,070	0,465	-0,138	0,154
Vücut Kitle İndeksi	-0,183	0,055	-0,162	0,094

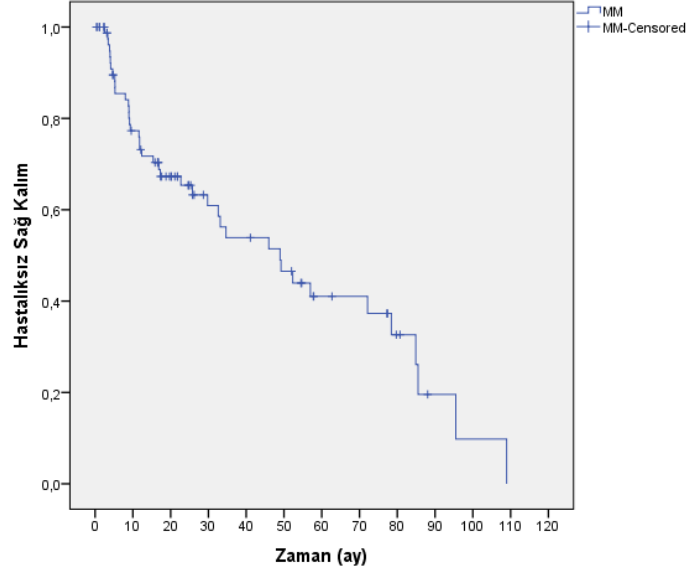
4.2. Sağ Kalım Analizleri

MM tanılı hastalardan 5'i nakil sonrası erken dönemde ex olmuştu. Nakil sonrası ortalama takip süresi 41,2 ay (0,3-120,4) idi. Ortanca genel sağ kalım süresi 86,27 ay, 1, 3 ve 5 senelik genel sağ kalım sırasıyla %83, %75 ve %60 olarak bulundu. (Şekil 4).



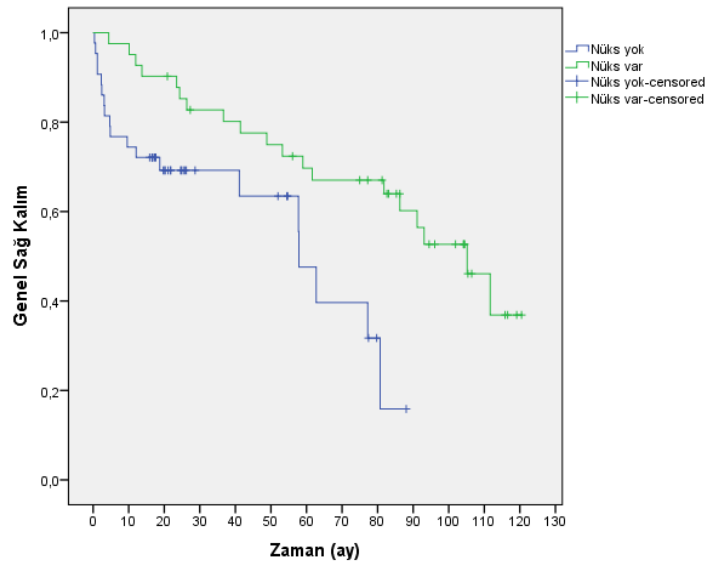
Şekil 4: MM OKHN sonrası Genel Sağ Kalım

Nakil sonrası takiplerde MM tanılı hastaların 41'nde (%48,8) nüks gelişmiştir. Ortalama hastaliksız sağ kalım süresi (HSS) 48,95 ay, 1, 3 ve 5 senelik hastaliksız sağ kalım sırasıyla %73, %53 ve %41 olarak bulundu. (Şekil 5)



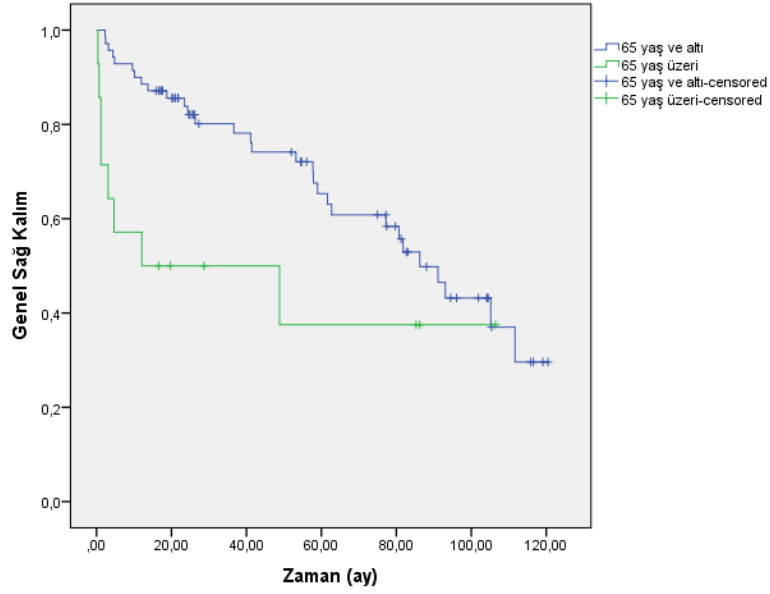
Şekil 5: MM OKHN sonrası hastaliksız sağ kalım

MM tanılı nüks gelişen hastaların 22'si (%53,7) ve nüks gelişmeyen hastaların 24'ü (%63,2) halen yaşamaktaydı. Nüks gelişmeyen hastalarda ortanca genel sağ kalım süresi (GSS) 57,88 ay, nüks gelişen hastalarda 105,19 ay olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,005$) (Şekil 6).

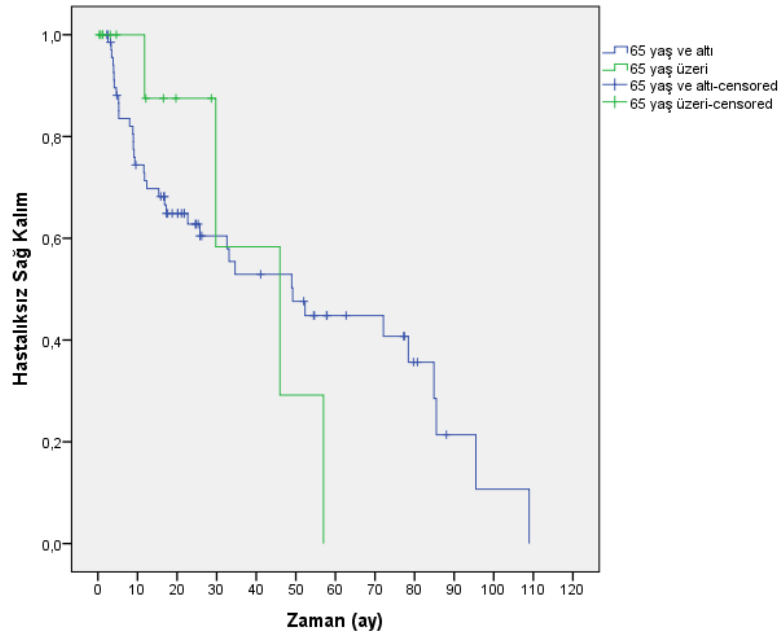


Şekil 6: MM Nüks durumunun genel sağ kalım ile ilişkisi

MM tanılı 65 yaş ve altı hastalarda ortalama GSS 86,27 ay, 65 yaş üzeri hastalarda 12,09 ay olarak bulundu, istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark mevcuttu ($p=0,032$) (Şekil 7). Aynı hasta gruplarının HSS verileri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,983$) (Şekil 8).



Şekil 7: MM hastalarında $65 \leq$ ve >65 yaş arası genel sağ kalım karşılaştırması



Şekil 8: MM hastalarında $65 \leq$ ve >65 yaş arası hastaliksız sağ kalım karşılaştırması

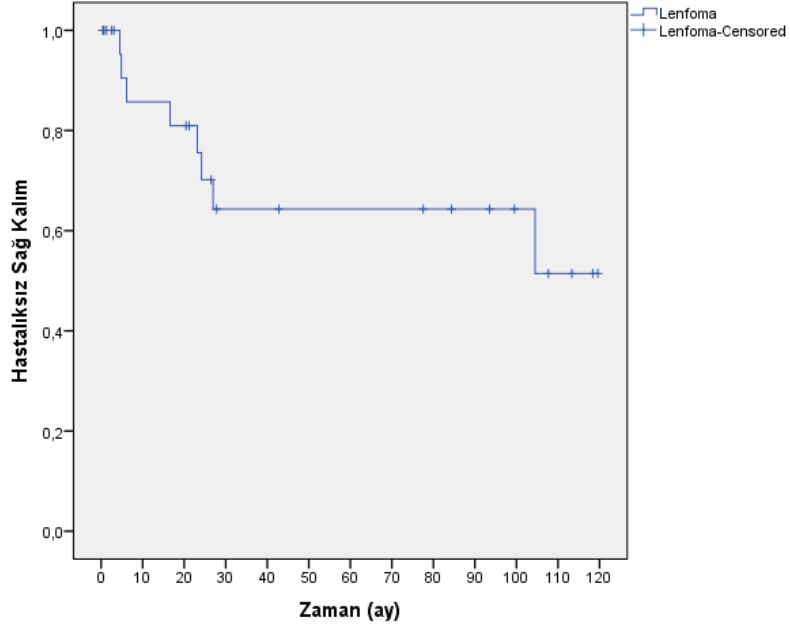
Myelom hastalarında bazı parametrelerin GSS ve HSS açısından ortanca değerleri ve karşılaştırmaları Tablo 29’da gösterilmiştir.

Tablo 29: MM’de bazı parametrelerin GSS ve HSS açısından karşılaştırılması

Parametre	n	GSS (ay)	p**	HSS (ay)	p**	
Cinsiyet	Erkek	42	105,19	0,279	34,62	0,930
	Kadın	42	80,72		57,00	
VKİ	Zayıf ve normal	27	91,10	0,711	72,11	0,548
	Fazla kilolu	34	93,07		34,62	
	Obez	23	80,72		52,33	
İmmünglobulin	İg G	49	86,27	0,992	33,14	0,102
	Diğerleri	35	80,72		85,51	
Plazmasitom	Var	7	80,72	0,517	78,42	0,214
	Yok	77	86,27		45,99	
ISS Evre	1	36	105,19	0,412	52,33	0,316
	2	29	81,77		45,99	
	3	19	86,27		17,24	
R-ISS Evre	1	21	*81,53	0,468	49,21	0,152
	2	55	86,27		33,14	
	3	8	57,75		13,77	
Yaş	65 yaş ve altı	70	86,27	0,032	49,21	0,983
	65 yaş üzeri	14	12,09		45,99	
Nakil öncesi radyoterapi	Var	13	53,22	0,246	33,14	0,657
	Yok	71	86,27		48,95	
Ek hastalık	Var	49	77,24	0,371	57,00	0,408
	Yok	35	93,07		34,62	
Tanıdan nakile geçen süre	<12 ay	63	93,07	0,273	48,95	0,967
	≥12 ay	21	86,27		57,00	

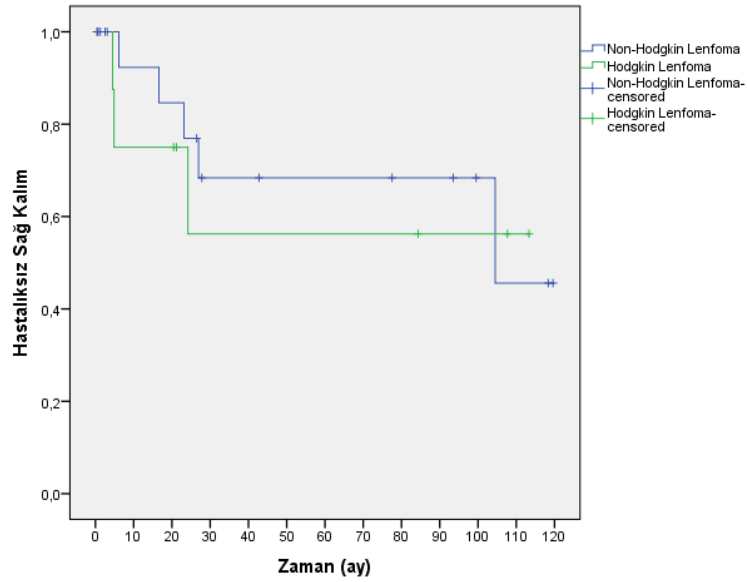
* Ortanca GSS’ye daha ulaşılammış olup ortalama GSS değeri verilmiştir ** Log Rank testi
GSS: Genel sağ kalım süresi; HSS: Hastalısız sağ kalım süresi

Lenfoma hastalarının nakil sonrası ortalama takip süresi 42,7 ay (0,3-119,5) idi. Takipte 8 (%29,6) hastada nüks gelişti. Ortanca HSS’ye ulaşılammış olup, ortalama HSS 80,62 aydı (Şekil 9). 1 ve 3 senelik hastalısız sağ kalım sırasıyla %85 ve %64 olarak bulundu.



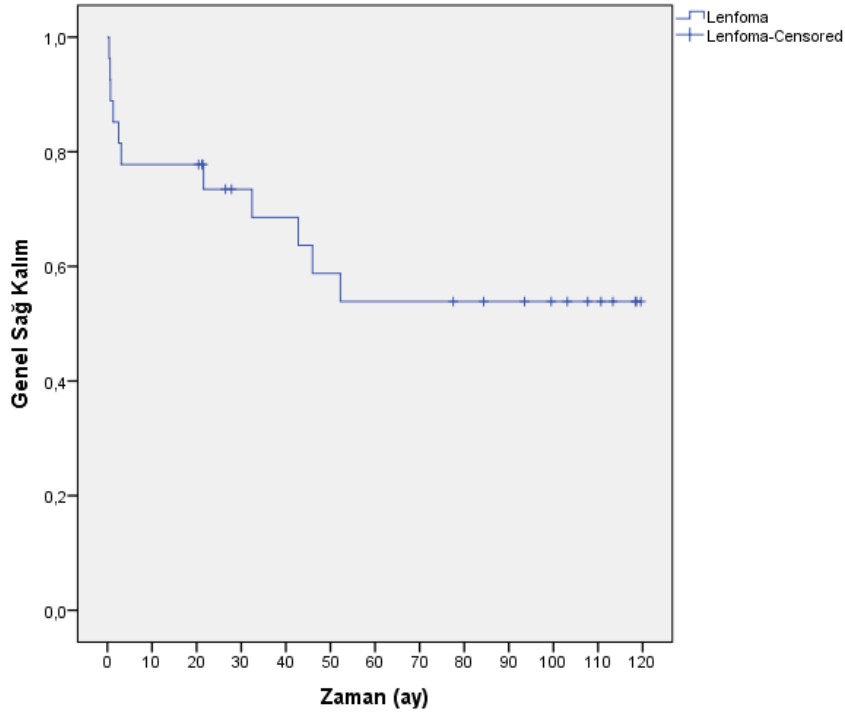
Şekil 9: Lenfoma hastalarında hastaliksız sağ kalım

NHL alt grubunda 5 (%26,3) hastada, HL alt grubunda 3 (%37,5) hastada nüks gelişti. NHL ortalama HSS 84,16 ay, HL ortalama HSS 69,44 ay olarak bulundu. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,751$) (Şekil 10).



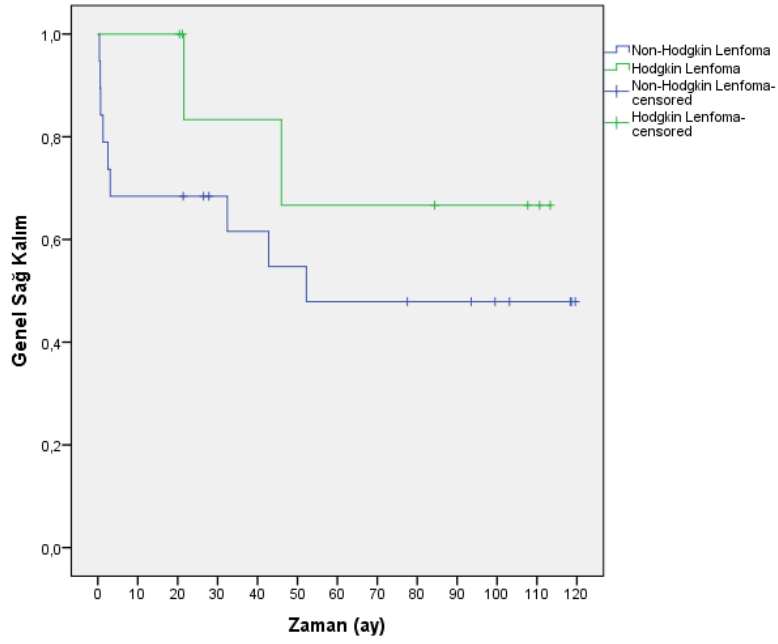
Şekil 10: NHL ve HL OKHN sonrası hastaliksız sağ kalım

Lenfoma hastalarında ortalama GSS 74,16 aydır. 1, 3 ve 5 senelik genel sağ kalım oranı sırasıyla %77, %68 ve %53 olarak bulunmuştur (Şekil 11).



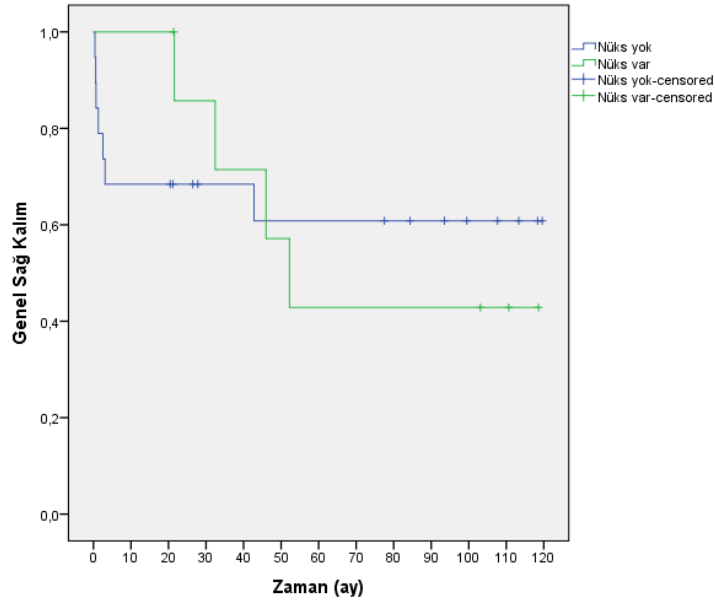
Şekil 11: Lenfoma OKHN sonrası genel sağ kalım

NHL ortalama GSS 66,54 ay, HL ortalama GSS 86,80 aydır. Aralarında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,275$) (Şekil 12). NHL hastalarında 1, 3 ve 5 yıllık genel sağ kalım oranı sırasıyla %68, %61 ve %47; HL hastalarında 3 ve 5 yıllık genel sağ kalım oranı sırasıyla %83 ve %66 olarak bulunmuştur.



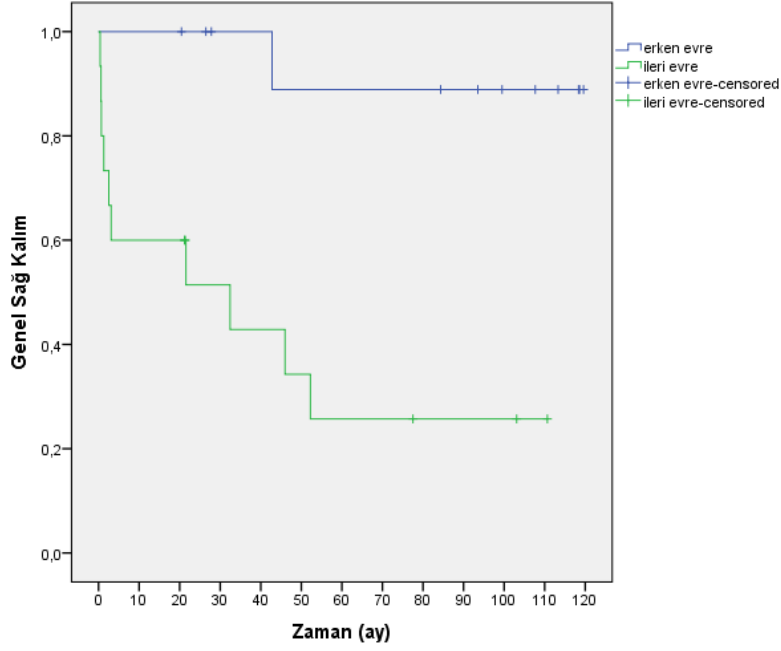
Şekil 12: NHL ve HL OKHN sonrası genel sağ kalım

Lenfoma tanılı nüks olmayanlarda ortalama GSS 76,44 ay, nüks gelişen hastalarda ortalama GSS 52,23 ay olarak bulundu (Şekil 13). Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,916$).



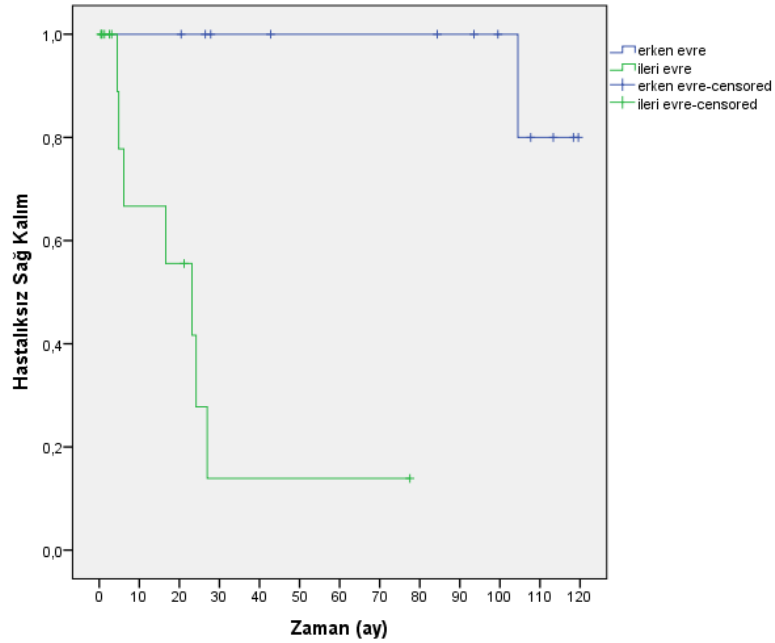
Şekil 13: Lenfoma hastalarında OKHN sonrası nüks ve genel sağ kalım ilişkisi

Lenfoma erken evrede ortalama GSS 111,05 ay, ileri evre hastalarda ortalama GSS 32,42 ay olarak bulundu (Şekil 14). Erken evre hastalar ileri evre hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun GSS'ye sahipti ($p=0,002$).



Şekil 14: Lenfoma erken ve ileri evre genel sağ kalım karşılaştırması

Erken evre hastalarda ortalama HSS 116,57 ay, ileri evre hastalarda ortanca HSS 23,16 ay olarak bulundu (Şekil 15). Erken evre hastalar ile ileri evre hastalar arasındaki fark istatistik olarak anlamlı bulundu ($p=0,000$).



Şekil 15: Lenfoma erken ve ileri evre hastalarda hastaliksız sağ kalım karşılaştırması

Lenfoma hastalarında bazı parametrelerin GSS ve HSS açısından ortanca değerleri ve karşılaştırmaları Tablo 30'da gösterilmiştir.

Tablo 30: Lenfomada bazı parametrelerin GSS ve HSS açısından karşılaştırılması

Parametre	N	GSS (ay)	p**	HSS (ay)	p**	
Cinsiyet	Erkek	19	*74,64	0,929	*76,04	0,492
	Kadın	8	*60,41		*83,74	
VKİ	Zayıf ve normal	9	*77,47	0,814	*63,42	0,128
	Fazla kilolu	10	52,23		*73,20	
	Obez	8	*80,09		*104,77	
Evre	Erken	12	*111,05	0,002	*116,57	0,000
	İleri	15	32,42		23,16	
Yaş	65 yaş ve altı	24	*77,46	0,399	*82,43	0,866
	65 yaş üzeri	3	52,23		*27,38	
Nakil öncesi radyoterapi	Var	5	*79,70	0,813	*88,87	0,191
	Yok	22	*73,34		48,95	
Ek hastalık	Var	10	42,77	0,309	104,50	0,261
	Yok	17	*81,65		*97,19	
Tanıdan nakile kadar geçen süre	<12 ay	5	*96,48	0,305	*85,11	0,841
	≥12 ay	22	*68,59		*77,31	

* Ortanca GSS'ye daha ulaşamamış olup ortalama GSS değeri verilmiştir ** Log Rank testi
GSS: Genel sağ kalım süresi; HSS: Hastalısız sağ kalım süresi

5. TARTIŞMA

OKHN, hastaların daha önce toplanan kendi hematopoietik kök hücrelerinin (HKH) kemik iliğini yeniden inşa etmek için, myeloablatif yoğun kemoterapi ve/veya radyoterapi sonrası tekrar kendisine infüze edilmesi işlemidir. Hematolojik maligniteler içinde başta MM olmak üzere lenfoma ve diğer bir çok hastalıkta uygulanmaktadır. Myeloablatif tedavi sonrası gelişen nötropeni ve trombositopeni durumu, infüze edilen kök hücrelerin kemik iliğine yerleşmesi ve üretime başlaması yani engrafman gelişimi ile son bulur.

OKHN 65 yaş altındaki ve 65 yaş üstü performansı iyi olan MM hastaları için standart tedavi yaklaşımıdır ve genel sağ kalımı ortalama 12 ay artırmaktadır. HL, DBBHL, FL, MZL, ABHL-ALK(+) hastalarda OKHN; dirençli veya tekrarlayan hastalık durumunda çoğunlukla kurtarma rejimini takiben önerilmektedir. PTHL-NOS ve ABHL-ALK (-) hastalara ilk remisyon sonrası OKHN önerilmektedir. AML'de minimal rezidüel hastalık negatif iyi risk grubundaki hastaların ilk tam remisyonunda OKHN önerilir, orta risk grubundaki hastaların ilk tam remisyonunda da önemli bir tedavi seçeneğidir. T-LBL hastalarında OKHN tedavisi ile ilgili tartışmalar bulunsa da; yüksek riskli hasta grubunda ilk tam remisyon sonrası konsolidasyon tedavisi olarak kullanılabilmesi belirtilmektedir.

Çalışmamızda Aralık 2011-Aralık 2020 tarihleri arasında OKHN yapılan 113 hematolojik maligniteli hasta değerlendirildi. Hastaların nakil öncesi bilgileri, nakile ait verileri, nakil sonrası takipleri incelendi; engrafman süresi, sağ kalım verileri incelenip literatür ile karşılaştırıldı.

Engrafman kinetiğini belirleyen faktörler birçok araştırmanın konusu olmuştur. Karakulak ve arkadaşlarının 2003-2019 yılları arası OKHN yapılan 271 MM hastası üzerinde yaptığı retrospektif bir çalışmada hastaların verileri değerlendirilip verilen CD34+ hücre sayısı engrafman ilişkisi incelenmiş. Hastaların ortanca yaşı 54,8(33-76) olup, infüze edilen ortanca CD34+ hücre sayısı $5.94 \times 10^6/\text{kg}$ ($1.47-59.5 \times 10^6/\text{kg}$) imiş. Ortanca takip süresi 54 ay (4-211) olup, genel sağ kalım 103 ay (11-144) olarak tespit edilmiş. Ortanca nötrofil engrafman süresi 10 (8-24) gün, trombosit engrafman süresi 11 (7-40) gün olarak bulunmuş. İnfüze edilen CD34+ kök hücre miktarı ve nötrofil ve trombosit engrafman süresi arasında anlamlı negatif korelasyon tespit edilmiş. $\geq 5 \times 10^6/\text{kg}$ CD34+infüze edilen hastaların genel sağ kalımlarının daha yüksek olduğu bulunmuş (129).

Başka bir çalışmada OKHN yapılan 144 NHL hastasının nötrofil engrafmanı ortanca 10 gün (4-41), trombosit engrafmanı ortanca 19 gün (10-1125) olarak bulunmuş. Hastalar trombosit engrafmanı açısından incelenmiş. Verilen CD34+ hücre sayısının $<2 \times 10^6/\text{kg}$ olduğu, kök hücre toplama için yapılan aferez prosedürünün ≥ 3 gün olduğu ve aferez öncesi trombosit sayısının $\leq 1.0 \times 10^9/\text{L}$ olan hastalarda uzamış trombosit engrafmanı bildirilmiş (134).

Liu ve ark. yaptığı OKHN yapılan NHL hastaları üzerindeki bir retrospektif çalışmada yetersiz kök hücre infüzyonunun OKHN yapılan hastalarda sağ kalımı değiştirmediği fakat engrafman süresini uzattığı bildirilmiştir (135). Aggarwal ve arkadaşlarının 2002-2016 yılları arasındaki OKHN yapılan ortanca 55 yaşa (23-68) sahip, 90 erkek 51 kadın toplam 141 hasta üzerindeki retrospektif çalışmada, ortanca nötrofil engrafman gününü 10 (8-27), ortanca trombosit engrafman gününü 11 (6-56) olarak raporlamışlar (136). Hiwase ve arkadaşları OKHN yapılan 119 hasta üzerindeki retrospektif çalışmada; ortanca nötrofil engrafman gününü 15 (10-53), ortanca trombosit engrafman gününü 19 (9-119) olarak bulmuşlar (137).

Ergene ve ark. yaptığı 91 hasta üzerindeki retrospektif çalışmada; nötrofil engrafmanını ortanca 10 gün, trombosit engrafmanını ortanca 13 gün bulmuşlar. Engrafman sürelerini yaş, cinsiyet, tanı, CD34+ hücre sayısı, tanıdan nakile kadar geçen süre, aferez sayısı, hazırlama rejimi açısından değerlendirmiş ve engrafman kinetiğinin tek belirleyicisinin CD34+ hücre sayısı olduğunu belirtmişlerdir (138, 139).

Hassan ve ark. yaptığı OKHN yapılan 35 myelom 35 lenfoma tanılı 70 hasta üzerindeki retrospektif çalışmada, nötrofil engrafmanını ortanca 18 (4-65) gün, trombosit engrafmanını ortanca 17 (6-66) gün bulmuşlar. Erken evre ve/veya nakil öncesi radyoterapi öyküsü olmayan hastalarda daha erken nötrofil engrafman süresi tespit etmişler ve daha genç yaşta daha yüksek sayıda CD34+ hücre ile yapılan nakillerde daha hızlı trombosit engrafman süresinin öngörebileceğini belirtmişlerdir (140).

Turk ve ark. yaptığı 228 OKHN hastası üzerindeki retrospektif değerlendirmede; nötrofil engrafmanını ortanca 11 gün (4-40), trombosit engrafmanını ortanca gün 14 (3-60) olarak tespit etmişler. Kadın cinsiyetin, nakil öncesi radyoterapi öyküsü olmamasının, solid tümörlerin hematolojik tümörlere göre hem nötrofil hem de trombosit engrafmanının anlamlı olarak daha kısa olduğunu saptamışlar. İnfüze edilen CD34+ hücre sayısının nötrofil engrafmanı üzerine, nakil öncesi radyoterapi öyküsünün olup olmamasının hem

nötrofil hem de trombosit engrafman süresine etkiyen bağımsız değişkenler olduğunu belirtmişler (141).

Olivieri ve ark. yaptığı OKHN uygulanan 80 hasta üzerindeki retrospektif analizde, nötrofil engrafmanını ortanca 11 gün (8-15), trombosit engrafmanını ortanca 12 gün (8-24) olarak raporlamışlar. Nakil sonrası hematopoietik düzelmeyi etkileyen tek faktörün verilen CD34+ hücre olduğu, CD34+ hücre sayısının $\geq 5 \times 10^6/\text{kg}$ olduğu zaman Nötrofil ve trombosit engrafmanının daha hızlı olduğu $7,8 \times 10^6/\text{kg}$ eşiğinden sonra bir avantajın devam etmediğini bildirmektedir (142).

Bai ve ark. 2001 ve 2012 yılları arasında OKHN yapılan 446 hastayı retrospektif değerlendirdikleri 2014 tarihli yayınlarında, verilen CD34+ kök hücre sayısının engrafmanı değerlendirmek için yararlı ve uygun bir belirteç olmaya devam ettiğini belirtmişlerdir. CD34+ kök hücre dozu ile nötrofil engrafmanı arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamış, trombosit engrafman süresi ile anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca MM, lösemi tanılarındaki hastaların lenfoma ve solid tümör tanılı hastalara göre nötrofil engrafman sürelerinin istatistiki anlamlı olarak hafif uzun bulmuşlar. Yaş, cinsiyet ve infüze edilen CD34+ hücre miktarının nötrofil engrafman süresi üzerinde anlamlı etkisini tespit etmemişler. Kök hücre infüzyonu sırasındaki hastalık durumunun nötrofil ve trombosit engrafman süresine etki ettiğini saptamışlar. Tüm hastaların 3 ve 5 senelik hastaliksız sağ kalımı %52,2 ve %46,2 olarak bulmuşlar. Bu veri lenfoma hastalarında sırasıyla %59,9 ve %56,3, MM hastalarında sırasıyla %48,9 ve %39,1, lösemi hastalarında %17,1 ve %14,3 olarak saptanmış. Lenfoma hastalarındaki HSS, MM ve lösemi hastalarına göre anlamlı olarak uzun bulunmuş. Tüm hastaların 3 ve 5 yıllık genel sağ kalımını %68,6 ve %60,5 bulunmuş. Bu veri lenfoma hastalarında sırasıyla %70,1 ve %65, MM hastalarında sırasıyla %74,5 ve %61,4, lösemi hastalarında %20 ve %17,1 olarak saptanmış. Lenfoma hastalarındaki GSS süresi MM ve lösemi hastalarına göre anlamlı olarak uzun bulunmuş. Verilen CD34+ kök hücre miktarının GSS ve HSS üzerine anlamlı etkisi saptanmamış, yaş, tanı ve nakil zamanındaki hastalık yanıt durumunun GSS ve HSS'nde anlamlı bir belirleyici olduğu bildirilmiştir (143).

Hicks ve ark. yaptıkları çalışmada infüze edilen CD34+ hücrelerin toplanan miktara göre %36 hücre canlılığını kaybettiğini belirtmişler. CD34+ hücre sayısı ile nötrofil ve trombosit engrafmanı arasında anlamlı ilişki bulunmayıp hem CD34+ hem de CD133+ olan hücre sayısı ile nötrofil engrafmanı arasında ilişki bulduklarını bildirmişlerdir (144).

Lee ve ark. yaptıkları çalışmada yine CD34+ hücre sayısının nötrofil ve trombosit engrafmanı ile korele olduğunu belirtmişler (145). Villalón ve ark. 190 hasta üzerinde yaptıkları retrospektif çalışmada CD34+ hücre sayısının hematopoietik toparlanmada ana belirleyici olduğunu belirtmişler (146). Kushvaha ve ark. yaptıkları retrospektif çalışmada CD34+ hücre sayısının nötrofil ve trombosit engrafmanını belirleyen en güçlü belirleyici olduğu sonucuna varmışlar (139).

Grubovic ve ark. 30 AML, 30 MM, 30 lenfoma hastası olmak üzere 90 hasta üzerinde retrospektif yaptıkları çalışmada; nötrofil engrafmanının lenfoma hastalarında yaş, cinsiyet, mobilizasyon yöntemi ve verilen mononükleer hücre sayısından etkilendiğini saptamışlar. MM'de ise nötrofil engrafmanını etkileyen parametre saptamamışlar. Trombosit engrafmanının lenfoma hastalarında yaş, cinsiyet, tanıdan hücre toplamaya kadar geçen süre ve tanıdan nakile kadar geçen sürelerden etkilendiğini ve MM hastalarında da havuz trombosit desteğinden etkilendiğini belirtmişler (147).

Gonçalvez ve ark. yaptıkları 65 hasta üzerindeki retrospektif bir çalışmada; OKHN hastalarında nötrofil engrafman süresini ortanca 10 gün (9-11) trombosit engrafman süresini ortanca 11 gün (10-13) bulmuşlar. Cinsiyetin nötrofil ve trombosit engrafman süresine etki etmediği, MM ve lenfoma hastalarının lösemi, myelodisplastik sendrom ve aplastik anemi hastalarına göre anlamlı olarak daha hızlı engrafman süresine sahip olduğu sonucuna varmışlar (148).

Khouri ve ark. 556 OKHN uygulanan hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; hastaları vücut kitle indekslerine göre zayıf, normal, kilolu ve obez gruba ayırmışlar. Obezite ile nötrofil, trombosit engrafmanı ve hastanede kalış süresi açısından anlamlı bir ilişki saptamamışlar (149). Jaime-Pérez ve ark. 77 hasta üzerinde ortanca takip süresinin 21 ay olduğu çalışmalarında; zayıf, normal ve kilolu/obez olarak üç gruba ayırdıkları hastaların engrafman süreleri arasında ilişki saptamamış, obez hastaların genel sağ kalım sonuçlarının daha iyi olduğunu belirtmişler (150).

Çalışmamızda tüm hastalar değerlendirildiğinde nötrofil engrafmanı ortanca 11 gün (9-14), trombosit engrafmanı ortanca 12 gün (8-28) olarak tespit edildi. Yapılan çalışmalarda nötrofil engrafmanı ortalama 11.günde, trombosit engrafmanı ise 11-18. günlerde gerçekleşmektedir. OKHN yapılan hastalardaki engrafman süremiz literatür ile benzerlik göstermektedir.

Başarılı bir nakil için, enfeksiyon ve kanama eğilimini azalttığından engrafman süresinin kısa olması en önemli parametrelerdendir (151). Birçok çalışmada OKHN sonrası engrafman süresini belirleyen esas faktörün infüze edilen CD34+ hücre olduğu belirtilir (152-156). Genellikle daha çabuk hematopoietik toparlanma ve hızlı bir engrafman için verilmesi gereken minimal CD34+ kök hücre miktarının 2×10^6 /kg olduğu ve bu dozun arttıkça sonuçların daha iyi olacağı kabul edilmektedir (142, 153, 157, 158). Fakat bunun tersine nötrofil engrafmanı ile verilen CD34+ hücre miktarı arasında ilişki bulunmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur (143, 144, 159). Bizim çalışmamızda da verilen CD34+ kök hücre sayısı ile nötrofil ve trombosit engrafmanı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,226$ ve $p=0,69$). Bu hali ile CD34+ hücre miktarı ile engrafman arasında ilişki tespit edilmeyen çalışmalara katkı sağlamaktadır.

İnfüze edilen CD34+ hücre miktarı haricinde engrafman kinetiğine etki eden diğer faktörler araştırılmakta olup; çoğunlukla cinsiyet, tanı, nakil öncesi radyoterapi öyküsü, nakil anında hastalığın durumu, tanı nakil arası geçen süre olmak üzere birçok faktör farklı çalışmalarda değerlendirilmiştir. Çalışmalarda ortak bir sonuç olmayıp, değerlendirilen bir faktör için etki ettiğini bildiren çalışmalar olduğu kadar arasında ilişki bulunmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur. Bizim çalışmamızda lenfoma hastalarının nötrofil engrafman süresinin MM hastalarına kıyasla anlamlı olarak daha kısa olduğu bulundu ($p<0,012$). MM tanılı hastalar içinde yapılan İg G alt tipi ve diğer alt tipler arasındaki karşılaştırmada, İg G alt tipi hastalığı olanların diğer alt tiplere göre nötrofil engrafmanının anlamlı olarak daha kısa olduğu bulundu ($p<0,008$). OKHN yapılan MM hastalarında İg G alt tipi ve diğer alt tipler arasındaki mukayeseye literatürde rastlanmadı.

Nakil öncesi radyoterapi öyküsü olan hastalarımızda radyoterapi öyküsü olmayan hastalara kıyasla nötrofil engrafmanı anlamlı düzeyde daha kısa bulundu ($p=0,047$). Trombosit engrafmanı açısından ilişki saptanmadı. Literatürde nakil öncesi radyoterapi öyküsünün engrafmanı etkilediğini belirten çalışmalarda RT öyküsü olmayan hastalarda daha kısa engrafman süreleri bildirilmiştir (140, 141). Bizim hastalarımızdaki bu sonucunun nedenini saptayabilmek için yapılan değerlendirmede; radyoterapi öyküsü olan ve olmayan hastaların ek hastalığa sahip olma durumu arasında, nakil yaşları arasında, tanı yaşları arasında, verilen CD34+ hücre miktarları arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

Çalışmamızda ek hastalığı olmayanların olanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kısa nötrofil engrafmanına sahip olduğu bulundu ($p=0,035$). Trombosit

engrafmanı açısından ilişki saptanmadı. Ek hastalık durumunun performansı düşüren bir faktör olduğu düşünüldüğünde, ek hastalığı olmayanlarda nötrofil engrafman süresinin daha kısa sonuçlanması anlamlıdır.

Cinsiyetin engrafmana hem etki ettiğini belirten (141, 147) hem de etki etmediğini belirten (138, 143, 148) çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızda tüm hastalarda kadın erkek arası yapılan incelemede nötrofil ve trombosit engrafman süresi açısından anlamlı fark tespit edilmedi (sırasıyla $p=0,093$ ve $p=0,630$). Myelom ve lenfoma alt gruplarında da aynı değerlendirme için anlamlı fark tespit edilmedi (sırasıyla $p=0,201$, $p=0,879$ ve $p=0,825$, $p=0,879$). Nakil öncesi alınan KT sıra sayısı, vücut kitle indeksi, yaş, evre, MM'de plazmasitom varlığı ve engrafman süreleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$).

Myelom hastalarının sağ kalım ve prognostik faktörler üzerine yapılan literatür incelemelerinde; Attal ve arkadaşlarının yaptıkları ortanca takip süresinin 43 ay olduğu bir çalışmada OKHN yapılan 350 MM hastasının HSS ortanca 50 ay olarak raporlamışlar. Yaş, cinsiyet, evre, monoklonal alt tip, sitogenetik risk profili hastalıksız sağ kalımı önemli ölçüde değiştirmemiş. Çalışmada ortanca GSS ulaşılamamış olup 4 yıllık genel sağ kalım %81 olarak raporlanmıştır (160).

Kumar ve ark. yaptıkları 1990 ve 2010 arasındaki 121 erkek 49 kadın toplam 170 OKHN yapılan hasta üzerindeki çalışmada hastaların ortanca yaşı 52 (26-68), tanıdan nakil anına kadar geçen ortanca süre 10 ay (3-128) olarak kayıt edilmiş. Ortanca takip süresinin 84 ay olduğu çalışmada; ortanca GSS 85.5 ay olarak bulunmuş. 5 senelik tahmini genel sağ kalım 62 ± 0.04 olarak hesaplanmış (161).

Kaya ve Ayyıldız'ın yaptıkları 2008-2016 yılları arasındaki OKHN uygulanan 42 MM 22 lenfoma hastası üzerindeki tez çalışmasında, MM hastalarının iki yıllık genel sağ kalımı %42,9, hastalıksız sağ kalımı %30,9 olarak bulmuşlar. Lenfoma hastalarında 2 yıllık ortalama genel sağ kalımı %45,4, ortalama hastalıksız sağ kalımı %31,8 olarak bulmuşlar. Nakil öncesi yanıt durumunun ve nakil sonrası nüks durumunun OKHN hastalarında sağ kalımı etkilediğini; lenfomada hastalığın evresi ve IPI risk faktörünün sağ kalımı etkileyen prognostik faktörler olduğu sonucuna varmışlar (162).

Kim ve arkadaşlarının 1996 ve 2007 yılları arasındaki OKHN uygulanan 197 MM hastası üzerindeki yaptıkları ortanca takip süresinin 29,2 ay olduğu retrospektif çalışmada, nakilden sonra ortanca GSS 22,4 ay, ortanca HSS 13,8 ay olarak bulunmuş. Cinsiyet, tanı

yaşı, immünglobin tipleri, Durie-Salmon evresi, tanıdan nakile kadar geçen süre, infüze edilen CD34+ hücre sayısı ile GSS ve HSS arasında anlamlı ilişki saptamamışlar. ISS Evre 1-2 hastalarını gruplayıp evre 3 ile yaptıkları kıyaslamada hem GSS hem de HSS’de anlamlı fark bulmuşlar. Sonuç olarak OKHN öncesi tam yanıt durumunun GSS’yi belirleyen prognostik bir faktör olduğunu belirtmişler (163).

Abdrabou ve arkadaşlarının 1997 ve 2015 yılları arasındaki OKHN yapılan yeni tanı 169 MM hasta üzerinde yaptıkları retrospektif çalışmada; hastaların ortanca yaşı 51 (23-69) ; hastaların %59,2’si erkek %40,8’i kadın olarak bildirilmiş. Nakil sonrası ortanca GSS 202 ay, HSS ise 30 ay olarak raporlanmış. %58,8 hastada nakil sonrası nüks gözlenmiş. Hastaların yaş, cinsiyet ve ISS evre ile hem GSS hem de HSS arasında yapılan tek değişkenli değerlendirmelerde aralarında ilişki saptanmamış. HSS üzerine yalnızca nakil öncesi yanıt durumu anlamlı sonuç göstermiş. Yine tek değişkenli ve çok değişkenli değerlendirmede sadece sitogenetik özelliğin GSS üzerine anlamlı etkiye sahip olduğu, 13 kromozom delesyonunun daha kötü prognozla ilişkili olduğu sonucuna varmışlar (164).

Aggarwal ve arkadaşlarının 2002-2016 yılları arasındaki OKHN yapılan ortanca 55 yaşa (23-68) sahip, 90 erkek 51 kadın toplam 141 MM hastası üzerindeki retrospektif çalışmada, tanıdan nakile kadar geçen ortanca süreyi 7 ay (3-79) olarak bulmuşlar. Ortanca takip süresinin 54 ay olduğu çalışmada ortalama GSS 128,3 ay (11,9-144,7), ortalama HSS 73,8 ay (57,7-89,9) olarak bulmuşlar. 1, 5 ve 10 senelik tahmini ortalama genel sağ kalımı sırayla % 93 ± 2, %72 ± 6 ve % 65 ± 8 olarak, tahmini ortalama hastalısız sağ kalımı ise sırayla %67 ± 4, %36 ± 6 ve %31 ± 7 olarak bulmuşlar. Yaş, cinsiyet, ISS evreleme, MM subtipi, tanı anında kansızlık olan ve olmayan, tanı anında hiperkalsemi eşlik eden ve etmeyen, tanı anında kemik hastalığı olan ve olmayan, indüksiyon kemoterapi çeşitleri, tanı nakil arası geçen süre, erken, ertelenmiş ve geç transplantasyon işlemi ve uygulanan melfalan dozu grupları arasında ortalama GSS ve HSS açısından anlamlı fark tespit etmemişler. Tek değişkenli analizde tanı anında böbrek hasarı olmasının, nakil sonrası yanıt durumunun ve nakil sonrası idame tedavi seçiminin GSS üzerine etkisi olduğunu, nakil anındaki hastalık durumunun, nakilin ilk remisyonunda yapılıp yapılmaması durumunun ve nakil sonrası yanıt durumunun HSS üzerine etkisi olduğu sonucuna varmışlar (136).

Sharma ve arkadaşlarının 2010-2019 yılları arasında kök hücre nakli yapılan hastalar üzerinde yaptıkları retrospektif çalışmada; hastaların 185’ini MM hastaları

oluşturmaktaydı. MM hastalarının 5 yıllık ortalama GSS 88,94 ay (81,67–96,21), genel sağ kalım %82,3 olarak; 5 yıllık ortalama HSS 44,14 ay (39,81–48,48) ve hastalısız sağ kalımı %29,3 olarak bildirilmişler (165).

Kayaokay ve Vural'ın 2013- 2017 yılları arasında OKHN uygulanan 80 NHL, 37 HL ve 173 MM olmak üzere toplam 290 hastada yaptıkları retrospektif çalışmada; tüm hastalarda ortalama GSS 1279 gün (1193,11-1365,97), MM hastalarında ortalama GSS 1333 gün (1227,196-1440,742), NHL hastalarında ortalama GSS 1079 gün (900,404-1257,727) ve HL hastalarında 1442 gün (1225,176-1659,840) olarak bulmuşlar. Yaş grupları, cinsiyet, ek hastalık durumu ile GSS arasında ilişki saptamamışlar (166).

Hiwase ve arkadaşlarının 1992 ve 2004 yılları arasında OKHN yapılan ortanca yaşı 57 (30-70), 76 erkek 43 kadın toplam 119 hasta üzerindeki retrospektif çalışmada; ortanca GSS 64 ay, ortanca HSS 32 ay olarak raporlamışlar (137). Geng ve arkadaşlarının yeni tanı almış 65 yaş ve altı OKHN uygulanmış 64 hasta üzerindeki ortanca 32,9 ay süreli takiplerinde ortanca GSS 87.6 ay (57.3-117.9) ve ortanca HSS 42,2 ay (29,9-54,5) olarak bulmuşlar. ISS evresini tek değişkenli analizde; yaş ve serum kalsiyum düzeyinin ise çok değişkenli analizde GSS üzerine belirleyici faktörler olarak bulmuşlar. Serum kreatinin değeri, hemoglobin değeri, indüksiyon tedavi seçenekleri ile GSS arasında ilişki saptamamışlar. Yaşı tek değişkenli analizde; yaş, hemoglobin düzeyi ve indüksiyon tedavi seçeneğini çok değişkenli analizde HSS üzerine belirleyici faktörler olarak bulmuşlar (167).

Zhang ve arkadaşlarının ortanca takip süresi 28.4 (3.1-88) ay olan OKHN yapılan 44 MM hastası üzerinde yaptıkları çalışmada; 3 yıllık tahmini genel sağ kalım oranını %82, hastalısız sağ kalım oranını %45,1 olarak raporlamışlar. ISS evresini ve nakil sonrası yanıt durumunu hem GSS hem de HSS için bağımsız prognostik faktörler, nakil öncesi indüksiyon tedavisini sadece HSS için bağımsız prognostik faktör olarak bulmuşlar (168). Patır ve arkadaşlarının 2013-2016 yılları arasında OKHN ile tedavi edilen 116 MM hastası üzerinde yaptıkları takip süresinin nakil sonrası 20.5 (0-45) ay olduğu retrospektif çalışmada; beklenen iki yıllık hastalısız sağ kalım %59.8; iki yıllık genel sağ kalım %72.5 olarak saptanmış. HSS ve GSS için hasta cinsiyeti, nakil sırasındaki hasta yaşı, tanı anındaki ISS evresi, kök hücre mobilizasyon şekli arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlememişler (169).

Yıldıran ve Ünal'ın yaptıkları OKHN uygulanmış 90 MM hastası üzerindeki retrospektif tez çalışmasında; GSS 50,89 ay, HSS ise 29,28 ay olarak saptamışlar. Çalışmalarında 2 yıllık genel sağ kalımı %85,6, 3 yıllık genel sağ kalımı %71,1, 4 yıllık genel sağ kalımı %52,2 ve 5 yıllık genel sağ kalımı %35,6 olarak saptamışlar. Sitogenetik anomali olmasını daha düşük HSS ile ilişki bulmuşlar (170).

Çalışmamızda 84 MM hastası olup, 42 erkek 42 kadın hastamız mevcuttu. Hastalarımızın ortanca tanı yaşı 57 (39-69), ortanca nakil yaşı 58 (39-70) ve tanı ile nakil arası geçen süre ortanca 8 ay (3-71) olarak bulundu. İg G Kappa 35 hasta (%41,7), İg G Lambda 14 hasta (%16,7) olmak üzere toplamda İg G alt tipi 49 hasta (%58,4) ile en sık görülen alt tip olmuştur. Kalan hastalar Serbest Kappa 12 (%14,3), İg A Kappa 9 (%10,7), Serbest Lambda 8 (%9,5), İg A Lambda 4 (%4,8), Non Sekretuar 1 (%1,2) ve İg G Kappa+İg A Lambda 1 (%1,2) hasta bulunmaktaydı.

Literatürde cinsiyetin HSS ve/veya GSS'ye etki etmediği görülmüştür (136, 160, 163, 164, 166). Çalışmamızda da buna paralel olarak erkek kadın arasında GSS ve HSS açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,279$ ve $p=0,930$). Literatürde hem obezitenin daha iyi sağ kalım sonuçları ile ilgili olduğunu belirten (149, 150) hem de kötü sağ kalım sonuçları ile ilişkili olduğunu belirten (171-173) çalışmalar da mevcuttur. Biz de çalışmamızda vücut kitle indeksi grupları arasında obezlerin GSS ortanca ayı düşük olmakla birlikte GSS ve HSS açısından anlamlı fark saptamadık ($p=0,711$ ve $p=0,548$).

Literatürde evrenin HSS ve/veya GSS'ye hem etki ettiğini (163, 167, 168) etki etmediğini (136, 160, 164, 169) belirten çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızda ISS evre 3'ün ortanca HSS'si, R-ISS evre 3'ün hem ortanca GSS hem de ortanca HSS'si düşük bulunmuş fakat aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır (ISS için sırayla $p=0,412$, $p=0,316$ ve R-ISS için sırayla $p=0,468$, $p=0,152$).

Literatürde yaştan HSS ve/veya GSS de prognostik bir faktör olduğunu belirten (167) çoğunlukla yaştan HSS ve/veya GSS için prognostik faktör olmadığını (136, 160, 163, 164, 166, 169) belirten çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızda 65 yaş ve altı ve 65 yaş üzeri hastalar arasında GSS açısından anlamlı fark bulmuşken ($p=0,032$), HSS açısından anlamlı farka rastlamadık ($p=0,983$). Literatürde HSS ve GSS üzerine başka prognostik faktörlerin de incelendiği birçok çalışma olmakla birlikte bunlar arasında genel kabul görmüş sonuçlar bulunmamaktadır. Yine biz de çalışmamızda MM hastalarını GSS ve HSS açısından; İg G ve diğer alt grupları (GSS ve HSS sırayla; $p=0,992$, $p=0,102$), plazmasitom eşlik eden ile

etmeyi (GSS ve HSS sırayla; $p=0,517$, $p=0,214$), nakil öncesi radyoterapi alan ile almayan (GSS ve HSS sırayla; $p=0,246$, $p=0,657$) ve ek hastalığı olan ve olmayanı (GSS ve HSS sırayla; $p=0,371$, $p=0,408$) kıyaslamış olup istatistiki olarak anlamlı farklılık saptamadık.

Çalışmamızda OKHN yapılan MM hastalarının nakil sonrası ortalama genel sağ kalım süresi 86,27 ay, 1, 3 ve 5 senelik genel sağ kalım sırasıyla %83, %75 ve %60 olarak bulundu. Ortalama hastaliksız sağ kalım süresi (HSS) 48,95 ay, 1, 3 ve 5 senelik hastaliksız sağ kalım sırasıyla %73, %53 ve %41 olarak bulundu. Literatürde 3 yıllık genel sağ kalım oranları %71-84 arasında, 3 yıllık hastaliksız sağ kalım oranları %45-68 arasında kayıt edilmiş olup, verilerimiz literatür ile uyumludur.

Lenfoma hastalarına yönelik yapılan literatür incelemelerinde; Sharma ve arkadaşlarının 2010-2019 yılları arasında kök hücre nakli yapılan hastalar üzerinde yaptıkları retrospektif çalışmada; hastaların 95'ini lenfoma hastaları oluşturmaktaydı. NHL hastalarının 5 yıllık ortalama GSS 59,90 ay (48,41–71,39), genel sağ kalım oranı %65 olarak; 5 yıllık ortalama HSS 49,32 ay (40,88–57,75) ve hastaliksız sağ kalım oranı %38 olarak bildirilmiştir. HL hastalarının 5 yıllık ortalama GSS 76,42 ay (66,59–86,25), genel sağ kalım oranı %83 olarak; 5 yıllık ortalama HSS 44,36 ay (35,75–52,97) ve hastaliksız sağ kalım oranı %29,5 olarak bildirilmiştir (165).

Elgün'ün Özkocaman danışmanlığında 2009-2020 yılları arasında OKHN yapılan 35 HL hastası üzerindeki retrospektif tez çalışmasında; genel sağ kalım oranlarını 1 yıllık %86, 3 yıllık %75, 5 yıllık %75; hastaliksız sağ kalım oranları 1 yıllık %67, 3 yıllık %32, 5 yıllık %21 olarak saptamışlar (174).

Majhall ve arkadaşlarının 407 HL 960 NHL hastası üzerinde 2009 yılında yaptıkları çalışmada HL'de 5 ve 10 yıllık genel sağ kalım oranını sırasıyla %92 ve %77 olarak, 5 ve 10 yıllık hastaliksız sağ kalım oranını ise %84 ve %70 olarak bulmuşlardır. NHL hastaları içinde sağ kalım oranları alt gruplara göre değişmekle birlikte 5 yıllık genel sağ kalım oranı en düşük %66 ile MZL, en yüksek %92 ile DBBHL; 5 yıllık hastaliksız sağ kalım oranı en düşük %48 ile MZL en yüksek %81 ile DBBHL olarak saptamışlar. 50 ve üzeri yaşa sahip olmayı daha kötü GSS ve HSS ile ilişkili bulmuşlar. Tanıdan nakil anına kadar geçen sürenin 12 ay ve daha fazla olması durumunun GSS ve HSS üzerine bağımsız bir olumsuz prognostik faktör olduğunu saptamışlar. Erkek cinsiyeti, nakilde Karnofsky

performans puanının <90 olmasını, total vücut ışınlaması kullanımını, G-CSF veya GM-CSF kullanımını kötü hastalıklı sağ kalım oranları ile ilişkili bulmuşlar (175).

Manna ve arkadaşlarının çalışmasında OKHN yapılan 80 foliküler lenfoma hastasının 5 yıllık genel sağ kalım oranını erken nüks olanlarda %85,7 geç nüks olanlarda ise %81,7 olarak saptamışlar (176). Myers ve arkadaşlarının otolog nakil sonrası iki yıldır nüks ve ya ilerleme göstermeden seyreden 1617 hastayı değerlendirdikleri çalışmada; 5 yıllık genel sağ kalım oranı klasik HL için %90, DBBHL için %89 olarak bulmuşlar. İleri yaş, erkek cinsiyet, nakilde Karnofsky performans puanının <90 olmasını, total vücut ışınlaması kullanımını, nakil öncesi çok sıra KT öyküsünü klasik HL'da genel mortalite için risk faktörleri; ileri yaş ve total vücut ışınlaması kullanımını DBBHL'da genel mortalite için risk faktörleri olarak bulmuşlar (177).

El-Asmar ve arkadaşlarının OKHN uygulanan 371 DBBHL hastası üzerindeki yaptığı retrospektif değerlendirmede; ileri yaş ve nüks gelişmesini daha kısa GSS ve HSS ile ilişkili bulmuşlar. Cinsiyet, tanı ve nakil anındaki IPI skorları, tanı ve nakil zamanı B semptomu varlığı, evre, tanıdan nakile kadar geçen süre, nakil öncesi alınan KT sıra sayısı, nakil öncesi radyoterapi öyküsü, aferez gün sayısı, infüze edilen CD34+ hücre sayısı, nakil öncesi rituksimab kullanımı öyküsü, nötrofil engrafman ve trombosit engrafman süreleri ile GSS ve HSS arasında ilişki saptamamışlar (178). Mohyuddin ve arkadaşlarının OKHN yapılan 65 yaş üstü 95 lenfoma hastası üzerinde yaptıkları ortanca 744 gün takip yapılan retrospektif çalışmada; 1 ve 2 yıllık genel sağ kalım oranı %84,2 ve %72,1 olarak, 1 ve 2 yıllık hastalıklı sağ kalım oranını ise %78,2 ve %68,7 olarak bulmuşlar (179). Philip ve arkadaşlarının NHL hastalarında OKHN ve KT'yi karşılaştırdıkları çalışmada; OKHN uygulanan 55 hastanın 5 yıllık genel sağ kalımını %53 olarak bulmuşlar (180). Schmitz ve arkadaşlarının HL üzerinde OKHN ve KT'yi karşılaştırdıkları çalışmada; OKHN yapılan 88 hastanın 3 yıllık hastalıklı sağ kalımı %55, genel sağ kalımı ise %71 olarak saptamışlar (181). d'Amore ve arkadaşlarının 160 periferik T hücreli lenfoma üzerinde yaptığı ortanca takip süresinin 60,5 ay olduğu çalışmada; 5 yıllık genel sağ kalımı %51, hastalıklı sağ kalımı %44 olarak bulmuşlar. IPI skorunu GSS ve HSS için belirleyici bir faktör olarak saptamışlar. Yaş, kadın cinsiyet, kemik iliği tutulumu, performans skorunu tek değişkenli analizde, yaş ve performans skorunu çok değişkenli analizde hem GSS hem de HSS için belirleyici faktörler olarak bulmuşlar. (117).

Tarella ve arkadaşlarının OKHN yapılan 112 DBBHL hastası üzerindeki retrospektif çalışmada 4 yıllık genel sağ kalımı %76 olarak bulmuşlar (182). Kim ve arkadaşlarının OKHN yapılan 81 DBBHL hastalarında yaptıkları çalışmada; 3 yıllık genel sağ kalımı % 85, hastaliksız sağ kalımı %76,6 olarak bulmuşlar. Cinsiyet, yaş, performans durumu, ekstranodal tutulum sayısı, evre ve yaşa göre düzenlenmiş IPI skorunun HSS ve GSS üzerinde anlamlı etkisi saptanmamış (183). Carella ve arkadaşları OKHN yapılan HL için 10 yıllık genel sağ kalımı %85 olarak bulmuşlar (184). OKHN öncesi YDKT rejimlerini karşılaştıran 1012 HL 3905 NHL hastasının verisinin değerlendirildiği çalışmada; NHL hastalarının 3 yıllık hastaliksız sağ kalımları 5 farklı hazırlama rejimine göre %51, %52, %41, %49 ve %50, 3 yıllık genel sağ kalımları %64, %60, %52, %59 ve %59 olarak bulunmuş. HL hastalarının 3 yıllık hastaliksız sağ kalımları 5 farklı hazırlama rejimine göre %62, %60, %57, %51 ve %43, 3 yıllık genel sağ kalımları %79, %73, %68, %65 ve %47 olarak bulunmuş (127).

Çalışmamızda toplam 27 lenfoma hastası olup bunun 19 (%70,4) NHL, 8 (%29,6) HL olarak kayıt edilmiştir. Lenfoma hastalarının 8'i (%29,6) kadın, 19'u (%70,4) erkektir. Tanı yaşı ortanca 49 (24-78), nakil yaşı ortanca 52 (28-60) olarak bulunmuştur. Tanı anı ve nakil arası geçen süre ortanca 21 ay (6-130) , hastaların 5'nde (%18,5) nakil öncesi radyoterapi öyküsü mevcuttu. NHL en sık 12 hasta (%63,2) ile DBBHL olup onu 4 hasta (%21,1) ile T hücreli lenfoma takip ediyordu. HL içinde 7 hasta (%87,5) nodüler sklerozan tip olup geriye kalan 1 hasta (%12,5) mikst selüler tipte idi.

Literatürde cinsiyetin genel ve/veya hastaliksız sağ kalım üstüne hem etkisi olduğu (117, 175, 177) hem de etkisi olmadığına (178, 183) yönelik çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızda erkek ve kadın cinsiyet arasında GSS ve HSS açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,929$ ve $p=0,492$). Yine literatürde yaşın genel ve/veya hastaliksız sağ kalım üstüne hem etkisi olduğu (175, 178) hem de etkisi olmadığını (183) belirten çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamızda da >65 ve ≤ 65 yaş grupları arasında GSS ve HSS açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,399$ ve $p=0,866$). Bizim verimizdeki anlamlı fark bulunmaması muhtemelen daha genç yaşta tanı konulup daha iyi sağ kalıma sahip olan HL hastalarının NHL hastalarına göre sayıca daha az olduğunu düşünmekteyiz. Yine nakil öncesi radyoterapi öyküsü içinde literatürde GSS ve HSS'ye etki ettiğini de etmediğini de belirten yayınlar mevcuttur. Çalışmamızda nakil öncesi radyoterapi öyküsü olan ve olmayan hastalar arasında GSS ve HSS açısından anlamlı fark saptamadık ($p=0,813$ ve $p=0,191$).

Literatürde HSS ve GSS üzerine başka prognostik faktörlerin de incelendiği birçok çalışma olmakla birlikte bunlar arasında herkesçe genel kabul görmüş sonuçlar bulunmamakta; bölgesel, kurumsal, hastalık ve hasta temelli farklılıklar mevcuttur. Yine biz de çalışmamızda lenfoma hastalarını GSS ve HSS açısından; erken evre hastalığı olan ve olmayan grupları kıyaslayıp erken evre hastalarda anlamlı olarak daha iyi GSS ve HSS sonuçları bulduk ($p=0,002$ ve $p=0,000$). Ek hastalığı olan ve olmayanı karşılaştırıp aralarında istatistiki olarak anlamlı farklılık saptamadık (GSS ve HSS sırayla; $p=0,309$ ve $p=0,261$).

Çalışmamızda lenfoma hastalarında ortanca genel sağ kalıma ulaşılmamış olup, ortalama GSS 74,16 aydır. 1, 3 ve 5 senelik genel sağ kalım oranı sırasıyla %77, %68 ve %53 olarak bulunmuştur. Hem NHL hem de HL grubunda da ortanca genel sağ kalıma ulaşılmamış olup, NHL ortalama GSS 66,54 ay, HL ortalama GSS 86,80 aydır. NHL hastalarında 1, 3 ve 5 yıllık genel sağ kalım oranı sırasıyla %68, %61 ve %47; HL hastalarında 3 ve 5 yıllık genel sağ kalım oranı sırasıyla %83 ve %66 olarak bulunmuştur. Lenfoma hastalarında ortanca HSS'ye ulaşılmamış olup, ortalama HSS 80,62 ay olarak bulunmuştur. 1 ve 3 senelik hastalısız sağ kalım sırasıyla %85 ve %64 olarak bulunmuştur. NHL ve HL alt gruplarında ortanca HSS'ye ulaşılmamış olup, NHL ortalama HSS 84,16 ay, HL ortalama HSS 69,44 ay olarak bulundu. NHL hastalarının 1 ve 3 yıllık hastalısız sağ kalımı %93 ve %68 olarak, HL hastalarının 1 ve 3 yıllık hastalısız sağ kalımı %75 ve %56 olarak bulunmuştur. Literatüre baktığımızda OKHN yapılan NHL hastalarının 3 yıllık genel sağ kalımları %52-85, hastalısız sağ kalımları %41-76 arasında değişmekte; HL hastalarının 3 yıllık genel sağ kalımları %47-%75, hastalısız sağ kalımları %32-55 arasında değişmektedir. Bizim sağ kalım verilerimiz de literatür ile uyumludur.

6. SONUÇ

Kanama ve enfeksiyon riskini azalttığı için OKHN sonrası engrafman süresi, naklin başarısını tahmin etmemizi sağlayan bir faktördür. Literatürde engrafman kinetiğini araştıran ve engrafman süresi üzerine etkinin değerlendirildiği birçok parametre mevcuttur. Bunlar arasından en önemli olduğu düşünülen ve verilen miktar arttıkça engrafman süresinin kısaldığı çoğunlukla belirtilen verilen CD34+ kök hücre miktarıdır. Fakat CD34+ kök hücre miktarı ile engrafman arasında anlamlı ilişki bulunmayan çalışmalar da mevcuttur. Yayınlarda değerlendirilen faktörlerin sonuçları şu an için kesin çıkarımlar vermese de; kesin çıkarımlara ulaşmak için farklı merkezlerdeki daha çok verinin değerlendirilmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda 113 hastalık kohortumuzda; nötrofil engrafman süresini kısaltan faktörler olarak lenfoma tanısına sahip olmak, MM hastaları arasında İg G alt grubunda bulunmak, nakil öncesi radyoterapi öyküsü olması ve ek hastalığı sahip olmamak tespit edilmiştir. Tanı ve nakil arasındaki süre ile nötrofil engrafman süresi arasında zayıf negatif ilişki bulunmuştur. İg G alt grubundaki hastaların diğer immünglobulin grupları toplamına göre nötrofil engrafman süresinin kısa olması literatürde karşılaşılmamış olup yeni bir bulgu olarak değerlendirilmiştir.

MM, NHL ve HL hastalarımızın genel ve hastaliksız sağ kalım süreleri literatür ile uyumlu bulunmuştur. Yapılan değerlendirmelerde MM hastalarında 65 yaş ve altında olanların 65 yaş üzerinde olan hastalarımıza göre genel sağ kalımlarının anlamlı olarak daha iyi olduğu, hastaliksız sağ kalımları arasında fark olmadığı saptanmıştır. Yine MM hastalarında nüks gelişen hastaların genel sağ kalım oranlarının nüks gelişmeyen hastalara göre daha iyi olduğu tespit edildi. Bu durumun myelomun kür sağlanabilen bir hastalık olmayıp nükslerle seyreden bir hastalık olmasından kaynaklandığı düşünüldü.

MM hastalarında; kadın erkek, vücut kitle indeksi grupları, immünglobulin grupları (İg G ve diğerleri), ISS evreleri, R-ISS evreleri, nakil öncesi radyoterapi öyküsü olup olmaması, ek hastalığı olup olmaması ve tanıdan nakile kadar geçen süre (<12 ay ve ≥12 ay) gruplarının genel ve hastaliksız sağ kalımları arasında anlamlı fark bulunmadı.

Lenfoma hastalarında erken evre olanların ileri evreye göre hem GSS hem de HSS sürelerinin daha iyi olduğu ve bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu. Lenfoma hastalarında; NHL ve HL, nüks olan ve olmayan, kadın erkek, vücut kitle indeksi

grupları, yaş ($65 \leq$ ve >65), nakil öncesi radyoterapi öyküsü olup olmaması, ek hastalığı olup olmaması ve tanıdan nakile kadar geçen süre (<12 ay ve ≥ 12 ay) gruplarının genel ve hastaliksız sağ kalımları arasında anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç olarak retrospektif ve tek merkezli olması nedeni ile sınırlı bir çalışma olsa da bölgesel ve ülke verilerini oluşturması açısından çalışmamız önem arz etmektedir. Literatür ile olan çoğunluk benzerliklere rağmen, uyumlu çıkmayan sonuçların; çalışma yapılan yıllardaki tedavi rejimlerindeki çeşitlilik, ülkelerin tedavi rejimlerine ulaşımı, hastaların genel sağlık kültürlerinin farklılıkları, hasta uyumu, sosyoekonomik dinamikler ve henüz aydınlatılmamış hastalık patogenezi gibi nedenlere bağlı olarak farklı sonuçlandığı düşünülmüştür.

7. KAYNAKLAR

1. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *The New England journal of medicine*. 2006;354(17):1813-26.
2. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. *Cancer statistics, 2022*. CA: a cancer journal for clinicians. 2022;72(1):7-33.
3. Jurczynszyn A, Suska A. Multiple Myeloma. In: Rattan SIS, editor. *Encyclopedia of Biomedical Gerontology*. Oxford: Academic Press; 2020. p. 461-78.
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. CA: a cancer journal for clinicians. 2021;71(3):209-49.
5. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic proceedings*. 2003;78(1):21-33.
6. Kyrgiou M, Kalliala I, Markozannes G, Gunter MJ, Paraskevaidis E, Gabra H, et al. Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature. *BMJ (Clinical research ed)*. 2017;356:j477.
7. Sud A, Chattopadhyay S, Thomsen H, Sundquist K, Sundquist J, Houlston RS, et al. Analysis of 153 115 patients with hematological malignancies refines the spectrum of familial risk. *Blood*. 2019;134(12):960-9.
8. Heineman EF, Zahm SH, McLaughlin JK, Vaught JB, Hrubec Z. A prospective study of tobacco use and multiple myeloma: evidence against an association. *Cancer causes & control : CCC*. 1992;3(1):31-6.
9. Baris D, Silverman DT, Brown LM, Swanson GM, Hayes RB, Schwartz AG, et al. Occupation, pesticide exposure and risk of multiple myeloma. *Scandinavian journal of work, environment & health*. 2004;30(3):215-22.
10. Sonoda T, Nagata Y, Mori M, Ishida T, Imai K. Meta-analysis of multiple myeloma and benzene exposure. *Journal of epidemiology*. 2001;11(6):249-54.
11. Bumma N, Nagasaka M, Hemingway G, Miyashita H, Chowdhury T, Kim S, et al. Effect of Exposure to Agent Orange on the Risk of Monoclonal Gammopathy and Subsequent Transformation to Multiple Myeloma: A Single-Center Experience From the Veterans Affairs Hospital, Detroit. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2020;20(5):305-11.
12. Dispenzieri A, Kyle RA. Multiple myeloma: clinical features and indications for therapy. *Best practice & research Clinical haematology*. 2005;18(4):553-68.
13. Annesley TM, Burritt MF, Kyle RA. Artfactual hypercalcemia in multiple myeloma. *Mayo Clinic proceedings*. 1982;57(9):572-5.
14. Schütt P, Brandhorst D, Stellberg W, Poser M, Ebeling P, Müller S, et al. Immune parameters in multiple myeloma patients: influence of treatment and correlation with opportunistic infections. *Leukemia & lymphoma*. 2006;47(8):1570-82.
15. Kariyawan CC, Hughes DA, Jayatillake MM, Mehta AB. Multiple myeloma: causes and consequences of delay in diagnosis. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2007;100(10):635-40.
16. Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, Larson DR, Melton LJ, 3rd, Colby CL, et al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *Lancet (London, England)*. 2010;375(9727):1721-8.

17. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *The New England journal of medicine*. 2002;346(8):564-9.
18. Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 1999;341(21):1565-71.
19. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2005;352(24):2487-98.
20. Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, Dispenzieri A, Geyer SM, Kabat B, et al. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. *Blood*. 2005;106(13):4050-3.
21. Facon T, Venner CP, Bahlis NJ, Offner F, White DJ, Karlin L, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2021;137(26):3616-28.
22. Facon T, Kumar S, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *The New England journal of medicine*. 2019;380(22):2104-15.
23. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10068):519-27.
24. Cowan AJ, Green DJ, Kwok M, Lee S, Coffey DG, Holmberg LA, et al. Diagnosis and Management of Multiple Myeloma: A Review. *Jama*. 2022;327(5):464-77.
25. Moreau P, Hulin C, Macro M, Caillot D, Chaletteix C, Roussel M, et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood*. 2016;127(21):2569-74.
26. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Ben Yehuda D, Petrucci MT, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2014;371(10):895-905.
27. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2012;366(19):1782-91.
28. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *The New England journal of medicine*. 2014;371(10):906-17.
29. Attal M, Palumbo A, Holstein SA, Lauwers-Cances V, Petrucci MT, Richardson PG, et al. Lenalidomide (LEN) maintenance (MNTC) after high-dose melphalan and autologous stem cell transplant (ASCT) in multiple myeloma (MM): A meta-analysis (MA) of overall survival (OS). *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(15_suppl):8001-.
30. Nooka AK, Kaufman JL, Muppidi S, Langston A, Heffner LT, Gleason C, et al. Consolidation and maintenance therapy with lenalidomide, bortezomib and dexamethasone (RVD) in high-risk myeloma patients. *Leukemia*. 2014;28(3):690-3.
31. Kumar A, Loughran T, Alsina M, Durie BG, Djulbegovic B. Management of multiple myeloma: a systematic review and critical appraisal of published studies. *The Lancet Oncology*. 2003;4(5):293-304.
32. Vesole DH. Transplantation for multiple myeloma: who, when, how often? Patient selection and goals. *Blood*. 2003;102(10):3471-2.

33. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2003;348(19):1875-83.
34. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. *The New England journal of medicine*. 1996;335(2):91-7.
35. Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, Greipp PR, Lazarus HM, Hurd DD, et al. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(6):929-36.
36. Femand JP, Ravaud P, Chevret S, Divine M, Leblond V, Belanger C, et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood*. 1998;92(9):3131-6.
37. Attal M, Harousseau JL, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet JG, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2003;349(26):2495-502.
38. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(17):2434-41.
39. Mai EK, Benner A, Bertsch U, Brossart P, Hänel A, Kunzmann V, et al. Single versus tandem high-dose melphalan followed by autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma: long-term results from the phase III GMMG-HD2 trial. *British journal of haematology*. 2016;173(5):731-41.
40. Femand JP, Alberti C, Marolleau J-P. Single versus tandem high dose therapy (HDT) supported with autologous blood stem cell (ABSC) transplantation using unselected or CD34-enriched ABSC: Results of a two by two designed randomized trial in 230 young patients with multiple myeloma (MM). *Hematol J*. 2003;4:S59.
41. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *American journal of hematology*. 2022;97(8):1086-107.
42. Bruno B, Rotta M, Patriarca F, Mordini N, Allione B, Carnevale-Schianca F, et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *The New England journal of medicine*. 2007;356(11):1110-20.
43. Krishnan A, Pasquini MC, Logan B, Stadtmauer EA, Vesole DH, Alyea E, 3rd, et al. Autologous haemopoietic stem-cell transplantation followed by allogeneic or autologous haemopoietic stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma (BMT CTN 0102): a phase 3 biological assignment trial. *The Lancet Oncology*. 2011;12(13):1195-203.
44. Stewart AK. Reduced-intensity allogeneic transplantation for myeloma: reality bites. *Blood*. 2009;113(14):3135-6.
45. Kumar SK, Therneau TM, Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Rajkumar SV, et al. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. *Mayo Clinic proceedings*. 2004;79(7):867-74.
46. Moreau P, Kumar SK, San Miguel J, Davies F, Zamagni E, Bahlis N, et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. *The Lancet Oncology*. 2021;22(3):e105-e18.
47. Jamil A, Mukkamalla SKR. *Lymphoma*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.

48. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-90.
49. Lewis WD, Lilly S, Jones KL. Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *American family physician*. 2020;101(1):34-41.
50. Cerhan JR, Slager SL. Familial predisposition and genetic risk factors for lymphoma. *Blood*. 2015;126(20):2265-73.
51. Suarez F, Lecuit M. Infection-associated non-Hodgkin lymphomas. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2015;21(11):991-7.
52. Yadlapati S, Efthimiou P. Autoimmune/Inflammatory Arthritis Associated Lymphomas: Who Is at Risk? *BioMed research international*. 2016;2016:8631061.
53. Lichtman MA. Obesity and the risk for a hematological malignancy: leukemia, lymphoma, or myeloma. *The oncologist*. 2010;15(10):1083-101.
54. Sergeant TN, Kanavidis P, Michelakos T, Petridou ET. Cigarette smoking and risk of lymphoma in adults: a comprehensive meta-analysis on Hodgkin and non-Hodgkin disease. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*. 2013;22(2):131-50.
55. Schinasi L, Leon ME. Non-Hodgkin lymphoma and occupational exposure to agricultural pesticide chemical groups and active ingredients: a systematic review and meta-analysis. *International journal of environmental research and public health*. 2014;11(4):4449-527.
56. Leberfinger AN, Behar BJ, Williams NC, Rakszawski KL, Potochny JD, Mackay DR, et al. Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma: A Systematic Review. *JAMA surgery*. 2017;152(12):1161-8.
57. Higdon ML, Atkinson CJ, Lawrence KV. Oncologic Emergencies: Recognition and Initial Management. *American family physician*. 2018;97(11):741-8.
58. Graus F, Ariño H, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Blood*. 2014;123(21):3230-8.
59. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011;117(19):5019-32.
60. Ansell SM. Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clinic proceedings*. 2015;90(11):1574-83.
61. Ansell SM, Armitage JO. Positron emission tomographic scans in lymphoma: convention and controversy. *Mayo Clinic proceedings*. 2012;87(6):571-80.
62. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *British journal of cancer*. 2011;105(11):1684-92.
63. Polyatskin IL, Artemyeva AS, Krivolapov YA. [Revised WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues, 2017 (4th edition):lymphoid tumors]. *Arkhiv patologii*. 2019;81(3):59-65.
64. Cartwright RA, Watkins G. Epidemiology of Hodgkin's disease: a review. *Hematological oncology*. 2004;22(1):11-26.
65. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American journal of hematology*. 2016;91(4):434-42.
66. Lenfoma Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2020 Ekim 2020. In: Türk Hematoloji Derneği Ulusal Tanı ve Tedavi Kılavuzu [Internet]. Galenos Yayınevi.

67. Townsend W, Linch D. Hodgkin's lymphoma in adults. *Lancet* (London, England). 2012;380(9844):836-47.
68. Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(2):116-32.
69. Regula DP, Jr., Hoppe RT, Weiss LM. Nodular and diffuse types of lymphocyte predominance Hodgkin's disease. *The New England journal of medicine*. 1988;318(4):214-9.
70. Diehl V, Sextro M, Franklin J, Hansmann ML, Harris N, Jaffe E, et al. Clinical presentation, course, and prognostic factors in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease and lymphocyte-rich classical Hodgkin's disease: report from the European Task Force on Lymphoma Project on Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Disease. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17(3):776-83.
71. Mauch PM, Kalish LA, Kadin M, Coleman CN, Osteen R, Hellman S. Patterns of presentation of Hodgkin disease. Implications for etiology and pathogenesis. *Cancer*. 1993;71(6):2062-71.
72. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(27):3059-68.
73. Klimm B, Goergen H, Fuchs M, von Tresckow B, Böll B, Meissner J, et al. Impact of risk factors on outcomes in early-stage Hodgkin's lymphoma: an analysis of international staging definitions. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2013;24(12):3070-6.
74. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *The New England journal of medicine*. 1998;339(21):1506-14.
75. Solmaz Ş, Özcan M. Erken evre Hodgkin lenfomada tedavi. In: Kaya E, editor. *Hodgkin Lenfoma*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p. 20-5.
76. Evens AM, Kostakoglu L. The role of FDG-PET in defining prognosis of Hodgkin lymphoma for early-stage disease. *Blood*. 2014;124(23):3356-64.
77. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, Pearcey RG, Wells WA, Winter JN, et al. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. *The New England journal of medicine*. 2012;366(5):399-408.
78. Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt JH, Rieux C, Bosq J, Berger F, et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *The New England journal of medicine*. 2007;357(19):1916-27.
79. von Tresckow B, Plütschow A, Fuchs M, Klimm B, Markova J, Lohri A, et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(9):907-13.
80. Straus DJ, Jung SH, Pitcher B, Kostakoglu L, Grecula JC, Hsi ED, et al. CALGB 50604: risk-adapted treatment of nonbulky early-stage Hodgkin lymphoma based on interim PET. *Blood*. 2018;132(10):1013-21.
81. Johnson P, McKenzie H. How I treat advanced classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2015;125(11):1717-23.
82. Gallamini A, Rossi A, Patti C, Picardi M, Di Raimondo F, Cantonetti M, et al. Early Treatment Intensification in Advanced-Stage High-Risk Hodgkin Lymphoma (HL) Patients, with a Positive FDG-PET Scan After Two ABVD Courses – First Interim Analysis of the GITIL/FIL HD0607 Clinical Trial. *Blood*. 2012;120(21):550.

83. LaCasce AS. Treatment of relapsed or refractory classic Hodgkin lymphoma 2022 [updated Dec 18, 202024.10.2022]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-relapsed-or-refractory-classic-hodgkin-lymphoma#H2>.
84. Josting A, Müller H, Borchmann P, Baars JW, Metzner B, Döhner H, et al. Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(34):5074-80.
85. Rohatiner A, d'Amore F, Coiffier B, Crowther D, Gospodarowicz M, Isaacson P, et al. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 1994;5(5):397-400.
86. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*. 2004;104(5):1258-65.
87. Persky DO, Unger JM, Spier CM, Stea B, LeBlanc M, McCarty MJ, et al. Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group study 0014. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(14):2258-63.
88. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, Adelstein DJ, Spier CM, Grogan TM, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *The New England journal of medicine*. 1998;339(1):21-6.
89. Elstrom RL, Martin P, Hurtado Rua S, Shore TB, Furman RR, Ruan J, et al. Autologous stem cell transplant is feasible in very elderly patients with lymphoma and limited comorbidity. *American journal of hematology*. 2012;87(4):433-5.
90. Friedberg JW, Byrtek M, Link BK, Flowers C, Taylor M, Hainsworth J, et al. Effectiveness of first-line management strategies for stage I follicular lymphoma: analysis of the National LymphoCare Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(27):3368-75.
91. Sutamtewagul G, Link BK. Novel treatment approaches and future perspectives in follicular lymphoma. *Therapeutic advances in hematology*. 2019;10:2040620718820510.
92. Ardeshtna KM, Qian W, Smith P, Braganca N, Lowry L, Patrick P, et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(4):424-35.
93. Herold M, Haas A, Srock S, Nesper S, Al-Ali KH, Neubauer A, et al. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: an East German Study Group Hematology and Oncology Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(15):1986-92.
94. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, Schmits R, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2005;106(12):3725-32.
95. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for

- patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* (London, England). 2013;381(9873):1203-10.
96. Le Guill S, De Guibert S, Planche L, Brice P, Dupuis J, Cartron G, et al. Impact of the use of autologous stem cell transplantation at first relapse both in naive and previously rituximab exposed follicular lymphoma patients treated in the GELA/GOELAMS FL2000 study. *Haematologica*. 2011;96(8):1128-35.
97. Ljungman P, Bregni M, Brune M, Cornelissen J, de Witte T, Dini G, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone marrow transplantation*. 2010;45(2):219-34.
98. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, van Hoof A, Kluin-Nelemans HC, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood*. 2008;111(2):558-65.
99. Leitch HA, Gascoyne RD, Chhanabhai M, Voss NJ, Klasa R, Connors JM. Limited-stage mantle-cell lymphoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2003;14(10):1555-61.
100. Engelhard M, M.D M, Amela-Neuschwander S, Brand H, Brandes A, Buecker R, et al. Follicular lymphoma, Immunocytoma, and Mantle Cell lymphoma: Updated results of the randomized evaluation of curative radiotherapy in limited stage nodal disease 2009. 25-p.
101. Dreyling MH, Lenz G, Schiegnitz E, van Hoof A, Gisselbrecht C, Pfreundschuh M, et al. Early Consolidation with Myeloablative Radiochemotherapy Followed by Autologous Stem Cell Transplantation in First Remission Significantly Prolongs Progression-Free Survival in Mantle Cell Lymphoma - Long Term Follow up of a Prospective Randomized Trial of the European MCL Network. *Blood*. 2004;104(11):7.
102. Hermine O, Hoster E, Walewski J, Bosly A, Stilgenbauer S, Thieblemont C, et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet* (London, England). 2016;388(10044):565-75.
103. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, Andersen NS, Pedersen LB, Jerkeman M, et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood*. 2008;112(7):2687-93.
104. Delarue R, Haioun C, Ribrag V, Brice P, Delmer A, Tilly H, et al. CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: a phase 2 study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2013;121(1):48-53.
105. Romaguera JE, Fayad LE, Feng L, Hartig K, Weaver P, Rodriguez MA, et al. Ten-year follow-up after intense chemoimmunotherapy with Rituximab-HyperCVAD alternating with Rituximab-high dose methotrexate/cytarabine (R-MA) and without stem cell transplantation in patients with untreated aggressive mantle cell lymphoma. *British journal of haematology*. 2010;150(2):200-8.
106. Lenz G, Dreyling M, Hoster E, Wörmann B, Dührsen U, Metzner B, et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(9):1984-92.

107. Zucca E, Arcaini L, Buske C, Johnson PW, Ponzoni M, Raderer M, et al. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2020;31(1):17-29.
108. Stathis A, Chini C, Bertoni F, Proserpio I, Capella C, Mazzucchelli L, et al. Long-term outcome following *Helicobacter pylori* eradication in a retrospective study of 105 patients with localized gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2009;20(6):1086-93.
109. Koch P, Probst A, Berdel WE, Willich NA, Reinartz G, Brockmann J, et al. Treatment results in localized primary gastric lymphoma: data of patients registered within the German multicenter study (GIT NHL 02/96). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(28):7050-9.
110. Wirth A, Gospodarowicz M, Aleman BM, Bressel M, Ng A, Chao M, et al. Long-term outcome for gastric marginal zone lymphoma treated with radiotherapy: a retrospective, multi-centre, International Extranodal Lymphoma Study Group study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2013;24(5):1344-51.
111. Tsimberidou AM, Catovsky D, Schlette E, O'Brien S, Wierda WG, Kantarjian H, et al. Outcomes in patients with splenic marginal zone lymphoma and marginal zone lymphoma treated with rituximab with or without chemotherapy or chemotherapy alone. *Cancer*. 2006;107(1):125-35.
112. Kalpadakis C, Pangalis GA, Dimopoulou MN, Vassilakopoulos TP, Kyrtsolis MC, Korkolopoulou P, et al. Rituximab monotherapy is highly effective in splenic marginal zone lymphoma. *Hematological oncology*. 2007;25(3):127-31.
113. Thieblemont C, Coiffier B. Management of marginal zone lymphomas. *Current treatment options in oncology*. 2006;7(3):213-22.
114. Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, Nickelsen M, Ho AD, Metzner B, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood*. 2010;116(18):3418-25.
115. Smith SM, Burns LJ, van Besien K, Lerademacher J, He W, Fenske TS, et al. Hematopoietic cell transplantation for systemic mature T-cell non-Hodgkin lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(25):3100-9.
116. Reimer P, Rüdiger T, Geissinger E, Weissinger F, Nerl C, Schmitz N, et al. Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: results of a prospective multicenter study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(1):106-13.
117. d'Amore F, Relander T, Lauritzsen GF, Jantunen E, Hagberg H, Anderson H, et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(25):3093-9.
118. Hatzimichael E, Tuthill M. Hematopoietic stem cell transplantation. *Stem cells and cloning: advances and applications*. 2010;3:105.
119. Pang A, Huo Y, Shen B, Zheng Y, Jiang E, Feng S, et al. Optimizing autologous hematopoietic stem cell transplantation for acute leukemia. *Stem cells translational medicine*. 2021;10 Suppl 2(Suppl 2):S75-s84.
120. Cortelazzo S, Ferreri A, Hoelzer D, Ponzoni M. Lymphoblastic lymphoma. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2017;113:304-17.

121. Bouabdallah R, Xerri L, Bardou V-J, Stoppa A-M, Blaise D, Sainty D, et al. Role of induction chemotherapy and bone marrow transplantation in adult lymphoblastic lymphoma: a report on 62 patients from a single center. *Annals of oncology*. 1998;9(6):619-25.
122. Aljurf M, Zaidi SZ. Chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell lymphoblastic lymphoma: current status and controversies. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2005;11(10):739-54.
123. Fu S, Liesveld J. Mobilization of hematopoietic stem cells. *Blood reviews*. 2000;14(4):205-18.
124. DiPersio JF, Stadtmauer EA, Nademanee A, Micallef IN, Stiff PJ, Kaufman JL, et al. Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2009;113(23):5720-6.
125. Perrot A. How I treat frontline transplantation-eligible multiple myeloma. *Blood*. 2022;139(19):2882-8.
126. Multipl Myelom Tanı ve Tedavi Klavuzu. Galenos Yayınevi: Türk Hematoloji Derneği; 2020.
127. Chen YB, Lane AA, Logan B, Zhu X, Akpek G, Aljurf M, et al. Impact of conditioning regimen on outcomes for patients with lymphoma undergoing high-dose therapy with autologous hematopoietic cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2015;21(6):1046-53.
128. To LB, Haylock DN, Simmons PJ, Juttner CA. The biology and clinical uses of blood stem cells. *Blood*. 1997;89(7):2233-58.
129. Aladağ Karakulak E, Demiroğlu H, Büyükaşık Y, Turgut M, Aksu S, Sayinalp N, et al. CD34+ hematopoietic progenitor cell dose as a predictor of engraftment and survival in multiple myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Turkish journal of medical sciences*. 2020;50(8):1851-6.
130. Arat M. Engrafman, tanımı ve belirlenmesi ve kimerizm tayini. *Kan ve Kemik İliği Transplantasyonu Kurs Kitabı Çeşme Roche Sanayi AŞ*, 107. 2004;113:2004.
131. Duggan PR, Guo D, Luider J, Auer I, Klassen J, Chaudhry A, et al. Predictive factors for long-term engraftment of autologous blood stem cells. *Bone marrow transplantation*. 2000;26(12):1299-304.
132. Akkök CA, Holte MR, Tangen JM, Ostenstad B, Bruserud O. Hematopoietic engraftment of dimethyl sulfoxide-depleted autologous peripheral blood progenitor cells. *Transfusion*. 2009;49(2):354-61.
133. Reich-Slotky R, Makhani SS, Vasovic LV, Pearse RN, Rossi A, Philips A, et al. Comparison of time to engraftment between autologous patients receiving washed versus non-washed cryopreserved peripheral blood stem cell products. *Leukemia & lymphoma*. 2018;59(12):2829-35.
134. Yamaguchi J, Chinen Y, Takimoto-Shimomura T, Nagata H, Muramatsu A, Kuriyama K, et al. Prediction of delayed platelet engraftment after autologous stem cell transplantation for B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Leukemia & lymphoma*. 2019;60(14):3434-41.
135. Liu W, Wu M, Xie Y, Zhang C, Ping L, Feng F, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation with inadequate stem cell dose in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Leukemia & lymphoma*. 2021;62(2):323-9.
136. Aggarwal M, Agrawal N, Yadav N, Verma P, Ahmed R, Mehta P, et al. Autologous stem cell transplantation in first remission is associated with better

- progression-free survival in multiple myeloma. *Annals of hematology*. 2018;97(10):1869-77.
137. Hiwase DK, Hiwase S, Bailey M, Bollard G, Schwarzer AP. Higher infused lymphocyte dose predicts higher lymphocyte recovery, which in turn, predicts superior overall survival following autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2008;14(1):116-24.
138. Ergene U, Cağirgan S, Pehlivan M, Yilmaz M, Tombuloğlu M. Factors influencing engraftment in autologous peripheral hematopoietic stem cell transplantation (PBSCT). *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis*. 2007;36(1):23-9.
139. Kushwaha N, Kumar S, Sheikh MA, Philip J, Sharma S, Biswas AK, et al. Association of CD 34 positive cell dose with engraftment kinetics in autologous peripheral blood stem cell transplant patients of multiple myeloma. *Medical journal, Armed Forces India*. 2022;78(3):296-301.
140. Hassan MN, Fauzi HM, Husin A, Mustaffa R, Hassan R, Ibrahim MI, et al. Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation Among Lymphoproliferative Disease Patients: Factors Influencing Engraftment. *Oman medical journal*. 2019;34(1):34-43.
141. Turk HM, Komurcu S, Arpacı F, Ozet A, Kilic S, Kuzhan O, et al. Factors affecting engraftment time in autologous peripheral stem cell transplantation. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2010;11(3):697-702.
142. Olivieri A, Offidani M, Montanari M, Ciniero L, Cantori I, Ombrosi L, et al. Factors affecting hemopoietic recovery after high-dose therapy and autologous peripheral blood progenitor cell transplantation: a single center experience. *Haematologica*. 1998;83(4):329-37.
143. Bai L, Xia W, Wong K, Reid C, Ward C, Greenwood M. Factors predicting haematopoietic recovery in patients undergoing autologous transplantation: 11-year experience from a single centre. *Annals of hematology*. 2014;93(10):1655-64.
144. Hicks C, Wong R, Manoharan A, Kwan YL. Viable CD34+/CD133+ blood progenitor cell dose as a predictor of haematopoietic engraftment in multiple myeloma patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Annals of hematology*. 2007;86(8):591-8.
145. Lee S, Kim S, Kim H, Baek EJ, Jin H, Kim J, et al. Post-thaw viable CD34(+) cell count is a valuable predictor of haematopoietic stem cell engraftment in autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Vox sanguinis*. 2008;94(2):146-52.
146. Villalón L, Odriozola J, Laraña JG, Zamora C, Pérez de Oteyza J, Jodra MH, et al. Autologous peripheral blood progenitor cell transplantation with $<2 \times 10^6$ CD34(+)/kg: an analysis of variables concerning mobilisation and engraftment. *Hematol J*. 2000;1(6):374-81.
147. Grubovic RM, Georgievski B, Cevreska L, Genadieva-Stavric S, Grubovic MR. Analysis of Factors that Influence Hematopoietic Recovery in Autologous Transplanted Patients with Hematopoietic Stem Cells from Peripheral Blood. *Open access Macedonian journal of medical sciences*. 2017;5(3):324-31.
148. Gonçalves TL, Benvegnú DM, Bonfanti G. Specific factors influence the success of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2009;2(2):82-7.
149. Khouri J, Rybicki L, Majhail NS, Kalaycio M, Pohlman B, Hill B, et al. Body mass index does not impact hematopoietic progenitor cell mobilization for autologous hematopoietic cell transplantation. *Journal of clinical apheresis*. 2019;34(6):638-45.

150. Jaime-Pérez JC, Colunga-Pedraza PR, Gutiérrez-Gurrola B, Brito-Ramírez AS, Gutiérrez-Aguirre H, Cantú-Rodríguez OG, et al. Obesity is associated with higher overall survival in patients undergoing an outpatient reduced-intensity conditioning hematopoietic stem cell transplant. *Blood cells, molecules & diseases*. 2013;51(1):61-5.
151. *Clinical Manual of Blood and Bone Marrow Transplantation*. Syed A, Abutalib MD, editors 2017.
152. Sartor M, Antonenas V, Garvin F, Webb M, Bradstock K. Recovery of viable CD34+ cells from cryopreserved hemopoietic progenitor cell products. *Bone marrow transplantation*. 2005;36(3):199-204.
153. Kiss J, Rybka W, Winkelstein A, deMagalhaes-Silverman M, Lister J, D'Andrea P, et al. Relationship of CD34+ cell dose to early and late hematopoiesis following autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation*. 1997;19(4):303-10.
154. Siena S, Bregni M, Brando B, Belli N, Lansdorp P, Bonadonna G, et al. Flow cytometry to estimate circulating hematopoietic progenitors for autologous transplantation: Comparative analysis of different CD34 monoclonal antibodies. *Haematologica*. 1991;76(4):330-3.
155. Weaver CH, Hazelton B, Birch R, Palmer P, Allen C, Schwartzberg L, et al. An analysis of engraftment kinetics as a function of the CD34 content of peripheral blood progenitor cell collections in 692 patients after the administration of myeloablative chemotherapy. 1995.
156. Allan D, Keeney M, Howson-Jan K, Popma J, Weir K, Bhatia M, et al. Number of viable CD34+ cells reinfused predicts engraftment in autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2002;29(12):967-72.
157. Ketterer N, Salles G, Raba M, Espinouse D, Sonet A, Tremisi P, et al. High CD34+ cell counts decrease hematologic toxicity of autologous peripheral blood progenitor cell transplantation. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 1998;91(9):3148-55.
158. Bensinger W, Appelbaum F, Rowley S, Storb R, Sanders J, Lilleby K, et al. Factors that influence collection and engraftment of autologous peripheral-blood stem cells. *Journal of Clinical Oncology*. 1995;13(10):2547-55.
159. Abrahamsen JF, Wentzel-Larsen T, Bruserud O. Autologous transplantation: the viable transplanted CD34+ cell dose measured post-thaw does not predict engraftment kinetics better than the total CD34+ cell dose measured pre-freeze in patients that receive more than 2×10^6 CD34+ cells/kg. *Cytotherapy*. 2004;6(4):356-62.
160. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(14):1311-20.
161. Kumar L, Cyriac SL, Tejomurtula TV, Bahl A, Biswas B, Sahoo RK, et al. Autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: identification of prognostic factors. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2013;13(1):32-41.
162. Kaya Z. Dicle Üniversitesi Hematoloji Kliniğinde 2008 ile 2016 Yılları Arasında Ototolog Kök Hücre Nakli Yapılan Multiple Myelom Ve Lenfoma Hastalarının Klinik Özellikleri Ve Sağkalım Analizleri [Uzmanlık Tezi]. Diyarbakır: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2017.
163. Kim JS, Kim K, Cheong JW, Min YH, Suh C, Kim H, et al. Complete remission status before autologous stem cell transplantation is an important prognostic factor in patients with multiple myeloma undergoing upfront single autologous transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2009;15(4):463-70.

164. Abdrabou AK, Sharif FA, Fakih RE, Hashmi S, Khafaga YM, Alhayli S, et al. Outcomes of autologous stem cell transplantation for multiple myeloma in Saudi Arabia. *Annals of Saudi medicine*. 2021;41(4):198-205.
165. Sharma SK, Choudhary D, Doval D, Khandelwal V, Setia R, Dadu T, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplant for Hematological Malignancies: Experience from a Tertiary Care Center in Northern India and Review of Indian Data. *South Asian journal of cancer*. 2022;11(1):62-7.
166. Özsoy Kayaokay E. Otolog kök hücre nakli sonrası nötroopenik enterokolit sıklığı, kliniği ve sağkalımının rektospektif belirlenmesi [Tıpta Uzmanlık]: Ege Üniversitesi; 2019.
167. Geng CY, Yang GZ, Wang GR, Wang HJ, Zhou HX, Zhang ZY, et al. [Autologous stem cell transplantation improve the survival of newly diagnosed multiple myeloma patients]. *Zhonghua xue ye xue za zhi = Zhonghua xueyexue zazhi*. 2021;42(5):390-5.
168. Zhang BL, Zhou J, Zhang GL, Gui RR, Lin QD, Zu YL, et al. [Efficacy and Influencing Factors of Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma: Retrospective Analysis]. *Zhongguo shi yan xue ye xue za zhi*. 2018;26(5):1414-9.
169. Patır P, Soyer N, Durusoy R, Şahin F, Saydam G, Töbü M, et al. Multipl Miyelom Hastalarında Otolog Kök Hücre Nakli Öncesi Yanıt Durumunun ve Nakil İlişkili Faktörlerin Prognostik Önemi.
170. Yıldırım T. Multipl miyelom hastalarında sitogenetik faktörlerin görülme sıklığı ve prognoza etkileri [Tıpta Uzmanlık]: Erciyes Üniversitesi; 2022.
171. Meloni G, Proia A, Capria S, Romano A, Trapé G, Trisolini SM, et al. Obesity and autologous stem cell transplantation in acute myeloid leukemia. *Bone marrow transplantation*. 2001;28(4):365-7.
172. Weiss BM, Vogl DT, Berger NA, Stadtmauer EA, Lazarus HM. Trimming the fat: obesity and hematopoietic cell transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2013;48(9):1152-60.
173. Scheich S, Enßle JC, Mücke VT, Acker F, Aspacher L, Wolf S, et al. Obesity is associated with an impaired survival in lymphoma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *PloS one*. 2019;14(11):e0225035.
174. Elgün E. Relaps/refrakter hodgkin hastalığı sonrası otolog hematopoetik kök hücre nakil olgularının sonuçlarının retrospektif değerlendirilmesi. 2021.
175. Majhail NS, Bajorunaite R, Lazarus HM, Wang Z, Klein JP, Zhang MJ, et al. Long-term survival and late relapse in 2-year survivors of autologous haematopoietic cell transplantation for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *British journal of haematology*. 2009;147(1):129-39.
176. Manna M, Lee-Ying R, Davies G, Stewart C, Oh DH, Peters A, et al. Autologous transplantation improves survival rates for follicular lymphoma patients who relapse within two years of chemoimmunotherapy: a multi-center retrospective analysis of consecutively treated patients in the real world. *Leukemia & lymphoma*. 2019;60(1):133-41.
177. Myers RM, Hill BT, Shaw BE, Kim S, Millard HR, Battiwalla M, et al. Long-term outcomes among 2-year survivors of autologous hematopoietic cell transplantation for Hodgkin and diffuse large b-cell lymphoma. *Cancer*. 2018;124(4):816-25.
178. El-Asmar J, Rybicki L, Bolwell BJ, Kharfan-Dabaja MA, Dean R, Hamilton BK, et al. Conditional Long-Term Survival after Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2019;25(12):2522-6.

179. Mohyuddin GR, Romanelli N, Shune L, Abhyankar S, Ganguly S, McGuirk J, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplant is safe for elderly lymphoma patients. *Hematology/oncology and stem cell therapy*. 2019;12(2):124-5.
180. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *The New England journal of medicine*. 1995;333(23):1540-5.
181. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2002;359(9323):2065-71.
182. Tarella C, Zanni M, Di Nicola M, Patti C, Calvi R, Pescarollo A, et al. Prolonged survival in poor-risk diffuse large B-cell lymphoma following front-line treatment with rituximab-supplemented, early-intensified chemotherapy with multiple autologous hematopoietic stem cell support: a multicenter study by GITIL (Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi). *Leukemia*. 2007;21(8):1802-11.
183. Kim YR, Kim SJ, Cheong JW, Yang DH, Lee H, Eom HS, et al. The different roles of molecular classification according to upfront autologous stem cell transplantation in advanced-stage diffuse large B cell lymphoma patients with elevated serum lactate dehydrogenase. *Annals of hematology*. 2016;95(9):1491-501.
184. Carella AM, Bellei M, Brice P, Gisselbrecht C, Visani G, Colombat P, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation versus conventional therapy for patients with advanced Hodgkin's lymphoma responding to front-line therapy: long-term results. *Haematologica*. 2009;94(1):146-8.